München 1969

Die Behandlung der Pankreaserkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Enzymhemmkörpertherapie mit Trasylol

S. Weizel

Aus der 2. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr.Dr. G.Bodechtel

Die Behandlung der Pankreaserkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Enzymhemmkörpertherapie mit Trasylol

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian Universität zu München

vorgelegt von
Sabine W e i z e l
aus Mühlacker

München 1969

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr. M.M. Forell
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.Dr. G.Bodechtel
Dekan:	Prof.Dr.F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1969

Meinem Vater, meinem ärztlichen Vorbild,
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555022_0016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung und Überblick	1
B. Allgemeine Behandlung der Pankreaserkrankungen bis FRIEDREICH (1875)	5
C. Behandlung mit Organextrakten	14
D. Diätetische Behandlung	22
E. Chirurgische Behandlung	26
F. Trasylolbehandlung	
I. Geschichte, Entwicklung, Eigenschaften und therapeutische Anwendung des Trasylol	31
II. Trasylolwirkung auf das Kininsystem	35
III. " " auf den Fermenthaushalt	39
G. Klinische Behandlung der Pankreatitis mit Trasylol	43
H. Behandlung der postoperativen Pankreatitis mit T.	65
J. Nebenwirkungen	67
K. Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis	69
L. Zusammenfassung	76
Anhang und Tabellen	
Literatur	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A. Einleitung und Überblick

Die Pankreaserkrankungen haben, wie ein kurzer geschichtlicher Überblick zeigen wird, seit Jahrhunderten die Ärzte in Klinik und Praxis in besonderem Maße beschäftigt. Zu ihrer Erkennung und Behandlung ist eine unendlich große Arbeit aufgewendet worden und viele Probleme haben immer die gleiche Bedeutung behalten.

Das Pankreas galt in der antiken und mittelalterlichen Medizin als Stütz-und Halteorgan für seine Nachbarorgane: den Magen, die Därme und die Blutadern. (GALEN,VESAL). Nach der Entdeckung des Pankreasausführungsganges durch J.G.WIRSÜNG im Jahre 1642 und seine genaue anatomische Beschreibung, wurde die Zugehörigkeit der Drüse zu den Verdauungsorganen erkannt. Franciscus De Le BOE (1614-1672) vermutete, daß " der löbliche Saft " (des Pankreas) aus dem Blute und den Spiritus animales in der Drüse selbst entstünde und in den Darm abgegeben werde, um dort der Nahrung beigemischt zu werden." Der gleiche Forscher erkannte auch, daß der Pankreassaft zusammen mit dem Gallensaft im Darm sich miteinander mischen und so bei der Verdauung wirksam werden. Reignier De GRAAF (1641-1673) machte die ersten experimentellen Untersuchungen mit Hilfe von Pankreasfisteln bei Hunden, indem er einen Federkiel in die Papilla Vateri einband, um reinen Pankreassaft zu gewinnen und beschrieb in ihm eine stärkespaltende Substanz. In jener Zeit wurde auch die Ähnlichkeit des Pankreassaftes mit dem Mundspeichel erkannt, was später dazu führte, daß der Anatom S.Th. SOEMMERING (1796) dem Pankreas die deutsche Bezeichnung „Bauchspeicheldrüse" gab. Bei der Frage nach der Lebenswichtigkeit dieses Organes stellte J.K. BRUNNER (1653-1727) tierexperimentelle Untersuchungen an, ob das Pankreas lebenswichtig sei oder nicht. Er erhielt mit seinen Unterbindungs- und Exstirpationsversuchen keine eindeutigen Resultate, es stellten sich nicht mit

Regelmässigkeit die erwarteten Ausfallserscheinungen der Verdauung ein, sodaß die Drüse als entbehrlich angesehen wurde und die Forschung über dieses Organ bis in die erste Hälfte des 19.Jahrhunderts ruhte.

Mit Justus von LIEBIG (1803-1873) trat mit der „Tierchemie" die exakte Naturforschung auf den Plan. Gleichzeitig mit berühmten französischen Forschern wie Francois MAGENDIE (1783-1855), Leuret und LASSAIGNE (1800-1859), Claude BERNARD (1812-1878) stellten die Deutschen TIEDEMANN (1781-1861) und GMELIN (1788-1853) zusammen mit J.N. EBERLE (1798-1834) und vielen anderen fest, daß der Pankreassaft Fett, Eiweiß und Kohlehydrate spaltet und daß er Fett emulgiert.

In Frankreich wurde die Pankreatitisforschung damals genau wie heute sehr eifrig betrieben. Der berühmte Physiologe Claude BERNARD legte in einer Monographie 1856 die Ergebnisse der damaligen Forschung nieder und beschrieb eine klassische Methode zur Erzeugung einer experimentellen Pankreatitis beim Hund. In den folgenden Jahren wurden dann die reinen Fermente des Pankreas: Amylase, Lipase und insbesondere das Trypsin entdeckt; dieses erst im Jahre 1877 durch W. KUEHNE. Nach der Entdeckung der eiweißverdauenden Kraft des Trypsins tauchte bald die Frage auf, die bis in unsere Zeit nicht einwandfrei geklärt ist, warum der aggressive Pankreassaft das Organ nicht selbst verdaut, in dem er entsteht. HEIDENHAIN(1834-1879) stellte bei ausgedehnten Untersuchungen fest, daß das eiweißspaltende Ferment Trypsin in der Pankreaszelle nicht in fertiger Form vorliegt, sondern in einer unwirksamen Vorstufe, die er Zymogen nannte, und erst im Augenblick der Sekretion sich bildet. HEIDENHAIN diskutierte schon die bis zum heutigen Tage aktuell gebliebene Frage, daß sich „unter gewissen Bedingungen" Ferment bildet:„ bei längerem Liegen der Drüse nach dem Tode, bei Einwirkung von Säure auf die Drüsensubstanz". Die langjährige Diskussion der Frage, ob die Pankreassekretion durch nervöse Impulse oder bedingte Reflexe

gesteuert würde, wie PAWLOW (1849-1936) annahm, wurde von den Engländern BAYLISS und STARLING 1902 entschieden, indem sie nachwiesen, daß die Sekretion des Pankreassaftes erregt wird durch einen Stoff, der in den Epithelzellen des Duodenums produziert, ins Blut abgegeben und von dort zum Erfolgsorgan der Drüse wandert. Höhepunkt der endokrinen Pankreasforschung war die Entdeckung der Langerhans' schen Inseln im Jahre 1869 durch LANGERHANS und die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch MERING und MINKOWSKI im Jahre 189o .

Gegenüber diesen Ergebnissen der P h y s i o l o g i e d e s P a n k r e a s blieb die klinische Beschreibung der P a n k r e a s e r k r a n k u n g e n weit zurück. Es existieren frühe Beschreibungen aus dem 15. und 16.Jahrhundert, die sehr ungenau sind und meist von Schrumpfungen der Bauchspeicheldrüse "scirrhi" reden.

G.B.MORGAGAGNI (1682-1771) beschrieb in seinem großen Werk „De sedibus und causis morborum" im Jahre 1761 schon klinische Zeichen wie Schweißausbruch, Kollaps, Speichelfluss,Oberbauchschmerzen, Erbrechen usw., die auf eine akute Pankreaserkrankung hindeuten. Die ersten klinischen Beschreibungen von Erkrankungen des Pankreas stammen von C.F.HARLES (1812), H.J.CLAESSEN (1842), N.FRIEDREICH (1878) und L.OSER in NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie (1898). Die klinische Forschung basierte auf den Ergebnissen und Beschreibungen großer Pathologen damals wie heute. Die großen Pathologen des 19.Jahrhunderts C.von ROKITANSKY, J.ORTH, R. VIRCHOW und E.KLEBS haben neben vielen anderen zahlreiche Beiträge geliefert zur Grundlagenforschung der Pankreas-Krankheiten. In diesem Zusammenhang sei der praktische Arzt W. BALSER besonders erwähnt, der 1882 die akute Fettnekrose des Pankreas beschrieb mit ihrem eindrucksvollen klinischen Bild und der Pathologe H.CHIARI, der 1896 den Begriff der Autodigestion, der sog. tryptischen Selbstverdauung des Pankreas in die Krankheitslehre eingeführt hat.

Mit der ersten operativen Behandlung einer Pankreascyste durch C.GUSSENBAUER im Jahre 1882 begann ein großes Zeitalter der

P a n k r e a s c h i r u r g i e . Ungefähr von 1880 bis zum Jahre 1938 blieb die akute und chronische Pankreatitis vorzugsweise eine Domäne der chirurgischen Behandlung. Die Behandlung von Pankreascysten und -abscessen, Pankreassequestern, Tumoren usw. blieb sowieso den Chirurgen vorbehalten. Die Chirurgen KÖRTE (1898 und 1913), GULEKE (1912), später GROSS und GULEKE (1924), SCHMIEDEN und SEBENING (1927), ferner CATTELL und WARREN (1954) legten die Grundlagen der chirurgischen Behandlung der Pankreaserkrankungen in großen Werken nieder und berichteten von ihren Erfahrungen. Die Mitteilungen des Amerikaners OPIE (1901 und 1902) über die Beziehungen zwischen Gallensteinerkrankung und Pankreatitis und die von HALSTED (1902) über die Bedeutung des Gallerückflusses in den Pankreasausführungsgang als Ursache der Pankreasentzündung beherrschte in den folgenden Jahren die Vorstellung über die Pathogenese der akuten Pankreas - schädigung.

Das chirurgische Vorgehen bei der akuten und chronischen Pankreatitis, insbesondere bei der Pankreasnekrose, war aber mit einer Mortalität von ca. 50 - 80 % belastet und so trat 1938 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungskrankheiten eine völlige Änderung ein. Der Internist KATSCH hatte 1924 schon grundlegende Untersuchungen über die Pankreatitis veröffentlicht. Er hatte vor allem nachgewiesen, daß Pankreaserkrankungen viel häufiger vorkommen als allgemein angenommen wurde und er trat in dem oben erwähnten Jahr für die „aktiv-konservative" Behandlung der Pankreaserkrankungen ein, deren Grundzüge auch heute noch gelten. Er wurde bei seinem Vorgehen durch den Chirurgen NORDMANN unterstützt.

Den größten Fortschritt in unserem Jahrhundert stellt die Entdeckung des Kallikrein- bezw. Trypsininaktivators T r a s y l o l durch FREY, KRAUT und WERLE dar und seine Einführung in die Therapie im Jahre 1953 . Die Entdeckung dieses Stoffes hat die Medizin in vielen Gebieten gefördert: Die interne Behandlung ist durch die Behandlung mit Fermentinhibitoren in ein neues Stadium getreten.

Die chirurgische Behandlung der Pankreaserkrankungen wurde mit Hilfe der neuen Mittel erheblich gefördert und die Mortalität in einem nicht geglaubten Ausmaß gesenkt. Schliesslich hat Trasylol die experimentelle Pankreatitisforschung neu angeregt und die alten Fragen der tryptischen Selbstverdauung der Bauchspeicheldrüse, der Pankreasnekrose usw. in ein neues Licht gerückt. Hier sei an die Arbeiten von FREY, KRAUT und WERLE,BECK, A.BERNARD, CREUTZFELDT, FORELL, GÜLZOW, HEINKEL, GRÖZINGER, SCHÖN u.v.a. erinnert. Auch die Pathologen haben wie immer, wenn sich neue Wege der Forschung auftaten, wertvolle Beiträge zur klinischen Forschung geliefert. Hier sind vor allem die zahlreichen Arbeiten von DOERR, BECKER und WANKE zu erwähnen.

B. Allgemeine Behandlung der Pankreaserkrankungen bis FRIEDREICH (1875)

Wie in der Einleitung ausgeführt wurde, ist auf die Erforschung der Erkrankungen des Pankreas seit vielen Jahren eine große Mühe verwendet worden. Demgegenüber waren die t h e r a p e u t i s c h e n E r f o l g e bis zum Einsetzen der Trasylolbehandlung bescheiden. Dies hatte verschiedene Gründe:

Die D i a g n o s t i k der Erkrankungen des Pankreas war seit jeher durch die versteckte Lage sehr erschwert. Darauf weisen schon die ersten Autoren, die Erkrankungen dieses Organs beschrieben haben, gebührend hin: C.F. HARLES (1812), H.J. CLAESSEN (1832), N.FRIEDREICH (1875), L. OSER (1892) usw. Ferner waren die klinischen Ausfallserscheinungen bei diesen Erkrankungen sehr wenig bekannt und schwierig zu deuten. Weiterhin machte die Abgrenzung der eigentlichen Erkrankungen dieser Drüse gegenüber den Erkrankungen der Nachbarorgane, des Magens, des Duodenums, der Gallenblase, des Bauchfells,große Schwierigkeiten; zumal bei Erkrankungen der letzteren Organe Pankreaskrank-

heiten auftraten. Die diagnostischen Möglichkeiten der Pankreasdiagnostik sind gegenüber anderen Organen der Bauchhöhle sehr eingeschränkt: Die Laborergebnisse und die Ergebnisse der funktionellen Pankreasdiagnostik sind schwierig durchzuführen, nicht immer zuverlässig und nicht leicht zu deuten. Es existiert bis jetzt keine verlässliche Röntgendiagnostik dieses Organes, wie sie vergleichsweise für die Erkrankungen des Magens und Zwölffingerdarms vorhanden ist. Es existiert auch keine bioptische Methode zur Erkennung von Pankreasschädigungen wie in analoger Weise Laparoskopie und Blindpunktion die Diagnostik der Lebererkrankungen gefördert haben. Eine endoskopische Untersuchung des Pankreas ist aus anatomischen Gründen bis jetzt nicht möglich. War schon so die D i a g n o s t i k der Pankreaserkrankungen schwierig, unsicher und in den verschiedenen Zeiträumen entsprechend den diagnostischen Möglichkeiten wechselnd, so musste dies erst recht für das Gebiet der B e h a n d l u n g gelten.

Ch. F. HARLES beschrieb als einer der ersten im Jahre 1812 mehrere Fälle von akuter und chronischer Pankreatitis, die er „Phthisis pancreatica" nennt. Er findet„ in den Lehr- und Hand - büchern der Pathologie wie der Klinik, mit Ausnahme einiger sehr weniger, die Rubrik von den K r a n k h e i t e n des P a n k r e a s ganz mit Stillschweigen übergangen". Er sagt (S.74) " dass die Kur des entzündlichen wie des scirrhösen und des phthisischen Leidens des Pankreas bis jetzt noch nirgends näher erörtert oder bestimmt worden ist". Nach einem Autor der gleichen Zeit S.G.VOGEL hat die Kur der Pankreaserkrankungen nichts Eigenes und man werde sie nicht „anders als jede andere Entzündung " zu behandeln haben. Doch fügt er, wie HARLES ganz richtig sagt, hinzu:„Desto mehr wäre immer auf die Ursache zu sehen". Nach HARLES hat„die Kur dieser pankreatischen Affektionen, so sehr sie im allgemeinen nach dem Kanon der Therapie lymphatisch-drüsiger Entzündungen und Verhärtungen geregelt werden muss, manches Eigene, und dabei in der Tat viele Schwierigkeiten".

Er weist vor allem auf die Schwierigkeit der Diagnose chron.Pankreaserkrankungen hin und sagt:„schwerer wird schon die Erkenntnis der späteren Perioden chronischer Entzündungen und namentlich der Verhärtungen des Pankreas, so wie des bedingterweise aus diesem sich entwickelnden phthisischen Leidens derselben..." Seine B e h a n d l u n g richtet er nach der Art, dem Grade und nach der Verschiedenheit der Ursachen des pankreatischen Leidens. Nach ihm erfordert die Entzündung des Pankreas, sowohl der akuten wie der subakuten, nur eine sehr gemässigte und beschränkte antiphlogistische Behandlung. Er widerrät Aderlässe und befürwortet örtliche Blutentziehungen durch Blutegel und Schröpfköpfe in den heftigen Fällen mit stärkerem entzündlichen Schmerz und fühlbarer Hitze in der Gegend des Pankreas. Er rät weiterhin zu Umschlägen, warmen Bädern bis über die Herzgrube, zu erweichenden Klistieren und Abführmitteln. Wenn sich nach den Symptomen auf eine „anfangende Verhärtung und Scirrhosität jener Drüse schliessen lässt", dann muss die Behandlung „anders modifiziert werden." Es sind dann innerlich zu geben bei „noch gutem Digestions-Nutritions- und Assimilationszustand des Körpers" kleine Gaben von Salmiak und Kermos und Goldschwefel, kleine Gaben von kohlesauerem Natrium oder kohlensauerem Ammonium und vor allen Dingen Calomel. Calomel war damals lange Zeit ein beliebtes Mittel zur Pankreatitisbehandlung. Darauf wird noch näher einzugehen sein. Die Verwendung von Calomel und anderer quecksilberhaltiger Mittel war aus der damaligen Vorstellung heraus entstanden, daß das Quecksilber verhärtete Organe, insbesondere Drüsen, zur Auflösung bringen könne. Ferner hatte man beobachtet, daß die Ohrspeicheldrüse bei einer Quecksilberbehandlung vermehrt Saft absonderte. Man betrachtete damals die Ohrspeicheldrüse und das Pankreas als zwei gleichgebaute und gleichfunktionierende Organe und verwandte deshalb das Quecksilber und seine Verbindungen zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, weil man mit ihrer Hilfe die Sekretion anregen wollte. RADZIEWSSKY hatte beobachtet, daß bei Hunden nach reichlich-

em Gebrauch von Calomel die Stühle sich vermehrten, in denen in reichlicher Menge Verdauungsprodukte des Pankreas (Leucin und Tyrosin) nachzuweisen waren. Quecksilber und seine Abkömmlinge waren ja in der damaligen Zeit weit verbreitet in der Therapie und wurden innerlich und äusserlich (als Schmierkur)bei der Lues verwendet. In der klinischen Symptomatologie der Pankreaserkrankungen ist in der damaligen Zeit ein Symptom bei fast allen Untersuchern angegeben, das später und heute nicht mehr angegeben ist: der Speichelfluss. Von HARLES, CLAESSEN und zahlreichen Autoren der damaligen Zeit ist der Speichelfluss als ein häufig vorkommendes Symptom der Pankreaserkrankungen beschrieben.Dieses Symptom fehlt z.B.völlig in der heutigen klassischen Symptomatologie der Pankreatitis(s.FORELL,CREUTZFELDT,BARTELHEIMER,KATSCH und GÜLZOW, A.BERNARD u.v.a.). Man ist deshalb berechtigt anzunehmen, daß der Speichelfluss von einer beginnenden Quecksilbervergiftung herrührte bezw. von einer Überdosierung dieses Mittels und als der bekannte Quecksilber-Ptyalismus anzusehen ist. HARLES hatte schon im Jahre 1812, ohne sich dieser Zusammenhänge genauer bewusst zu sein, darauf hingewiesen, indem er sagt:„ Dieses (das Calomel) so potent nicht nur auf das System der conglobierten, sondern auch auf das der conglomerierten und namentlich der Speicheldrüsen wirkende Mittel darf aber durchaus nicht in dem Fall gegeben werden, wenn die Entzündung und selbst die Verhärtung des Pankreas von zu starkem oder sonst fehlerhaftem Gebrauch des Calomels selbst oder anderer Quecksilbermittel entstanden war. Auch passt es nicht mehr und wird vielmehr schädlich wirken, wenn der Speichelfluss der Bauch- und Mundspeicheldrüsen bereits in reichlichem und profusem Maße eingetreten ist. Ferner nicht, wenn sich schon eine Speicheldiarrhoe einfindet, überhaupt nicht mehr, wenn die Krankheit mit Verschwinden des eigentlichen subinflammatorischen Leidens der Drüse schon in die zweite und dritte Periode, in die des phthisisch-colliquativen Zustandes, mit gänzlichem Verfall der Dauungskräfte, der Nutrition und Reproduction,

mit Nachtschweißen, starker Abmagerung, und allen übrigen Symptomen einer entschiedenen Phthisis des höheren Grades, übergegangen ist. Auch muss sein Gebrauch immer sogleich wieder ausgesetzt werden, sobald man darnach einige Zunahme des Speichelflusses nach oben oder unten, und häufiges Erbrechen wahrnimmt.„ HARLES verwendet Quecksilber in Form der Einreibung in die Magengegend und das rechte Hypochondrium mit Unterbrechung der Einreibung für einige Tage, dabei darf aber kein Calomel innerlich gegeben werden.Er rät auch den äusserlichen Gebrauch des Quecksilber mit der innerlichen Gabe abzuwechseln. Ferner legt er zur Ableitung ein Blasenpflaster „ in gehöriger Größe über die ganze regio pancreatis ".

Eine andere bei HARLES schon angeführte Behandlung ist auch für uns noch interessant. Französische Forscher et alii hatten schon Ende des 18.Jahrhunderts im Experiment beobachtet, daß die Einbringung von Säure in das Duodenum den Fluss des Pankreassaftes fördert. So entstand die Verwendung saurer Mittel bei der Pankreatitis. HARLES, später CLAESSEN rühmen das Elixier acidum Halleri. Dieses ist eine Verbindung von Schwefelsäure mit Alkohol und wurde auch Mixt. sulfurico-acida genannt und war zum inneren Gebrauch bestimmt. Das Elixier acid.Halleri leistet bei fortgeschrittenen Pankreaserkrankungen noch das meiste. HARLES sagt:„ Es ist in Verbindung mit der Quina (Chinin) beinahe das einzige Mittel, was in dieser Periode noch in einigem Grade die Fortschritte der Drüsenschwindsucht aufhalten kann ". Seitdem wir wissen, daß das Sekretin, der Hauptwirkstoff der Pankreaserregung durch das Einbringen von Säure in das Duodenum produziert wird, erscheint diese alte Beobachtung in einem neuen Lichte.

Der praktische Arzt CLAESSEN veröffentlichte 1842 ein Buch über die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse mit einer Zusammenstellung der bis dahin bekannten Erkrankungen des Pankreas und mit neuen Beobachtungen. Über die Behandlung sagt er folgendes:„ Die Krankheiten des Pankreas stehen in einem solchen Rufe der Unheilbar-

keit, dass BEDINGFIELD sogar bei gutartiger Verhärtung auf eine palliative Behandlung sich beschränken will". Er misstraut solchen Radikalkuren, die andere Ärzte mit „sehr unschuldigen Mitteln" erreicht haben wollen, wie EYTING mit Chlor und Eisen, LANDSBERG u.a. mit salpetersauren Fußbädern ,Tamarinden, Molken und auflösenden Pillen".

CLAESSEN erwartet hier für das Heilungsgeschäft „besondere Schwierigkeiten" und er weist darauf hin, daß sich hier oft die Unzuverlässigkeit der Diagnose erweisen lässt.

Für die damalige Zeit originell sind bei CLAESSEN seine Angaben über die „V o r b a u u n g s k u r". Er sagt dazu (S.154):„ Man muß alles verhüten, was auf die Verdauungsorgane im allgemeinen krankmachend wirkt. Die Erfahrung hat für das Pankreas namentlich als Gelegenheitsursachen nachgewiesen: Gefräßigkeit, unregelmäßige Lebensweise, schwer verdauliche Speisen, scharfe Gewürze, vor allem Übermaß geistiger Getränke. Ferner haben wahrscheinlich Ausschweifungen in der Liebe, zu langer Gebrauch von Chinarinde ,übler Ausgang der Wechselfieber, Unterdrückung von Gichtanfällen oder Rheumatismus in einzelnen Fällen zur Entstehung der Krankheit beigetragen. Als Gelegenheitsursache am häufigsten und deshalb besonders zu berücksichtigen sind die klimakterischen Jahre".

Im übrigen verwendet CLAESSEN die Mittel seiner Zeit: Calomel, Sulph. stib.-aurant.,Rheum., Kali carbonic mit Quecksilbereinreibungen, Elix.acid. Halleri usw.

36 Jahre später, im Jahre 1875, hat der berühmte Kliniker Nikolaus FRIEDREICH in ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie einen Überblick über die bis dahin übliche Behandlung mit internen Mitteln mit Kritik und Überlegenheit gegeben, die so klassisch ist, daß sie im Original wiedergegeben sei. Er schreibt (s.253 ff.):„Über die Behandlung der Pankreaskrankheiten ist leider nur wenig Tröstliches zu berichten. Es begreift sich, daß die Ausbildung einer erfolgreichen Therapie sehr zurückbleiben musste bei

Erkrankungen, welche, wie jene des Pankreas, nur sehr selten sich ereignen, und welche noch dazu der Erkennung so große Schwierigkeiten entgegensetzen. So wird denn meist in Fällen, in denen durch irgendeine Behandlungsmethode eine Pankreaskrankheit geheilt worden sein sollte, ein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose berechtigt sein. Andererseits handelt es sich in Fällen, in denen die Diagnose einer Pankreaserkrankung zu einem höheren Grade von Wahrscheinlichkeit gebracht werden kann, in der Regel um tiefe, einer erfolgreichen Behandlung nicht mehr oder nur ausnahmsweise zugängliche Störungen, welche kaum mehr als die Erfüllung symptomatischer Indikationen gestatten. Durchaus hypothetisch ist der therapeutische Wert von allerlei Mitteln, welche von verschiedenen Ärzten gegen Pankreaskrankheiten teilweise als spezifische Wirkung empfohlen wurden. Hierzu gehören die Eisenpräparate (EYTING), das Wismuthoxyd (HAUFF), das Haller'sche Sauer (HARLES), die kohlensauren Alkalien (URBAN), das Friedrichshaller Bitterwasser (EISENMANN), die Fußbäder mit Königswasser (ANNESLEY) und dergl. Von verschiedenen Seiten (BRERA, HEADLAND,BERLIOZ, CLAESSEN) wurde Calomel empfohlen und dürfte dasselbe in geeigneten Fällen vorsichtiger Versuche wert sein, namentlich wenn es sich bestätigen sollte, daß dasselbe, wie aus dem reichlichen Gehalt der durch Calomel bei Hunden erzeugten Stühle an Verdauungsprodukten des Pankreas (Leucin,Tyrosin) wahrscheinlich ist, die Funktion der Bauchspeicheldrüse auch beim Menschen steigernd beeinflusst. Unter welchen Verhältnissen aber das Calomel bei Pankreaskrankheiten seine Indikation finden würde, ist zur Zeit noch in keiner Weise anzugeben;es wäre selbst denkbar, daß dasselbe,seine die Pankreasfunktion steigernde Wirkung als erwiesen vorausgesetzt, bestehende Reizungszustände des Organs vermehren und somit geradezu schädlich wirken könne. Bei Verdacht auf syphilitische Genese eines Pankreasleidens würde eine energische Kur mit Jod- oder Quecksilberpräparaten (Schmierkur, Sublimat) gerechtfertigt sein. Bei skrophulöser Grundlage oder bei allgemeiner Lipomatose würden sich vor

allem die gegen diese Krankheitszustände geeigneten Medikamente und diätetischen Vorschriften empfehlen. Mitunter, namentlich bei Verdacht auf chronische Pankreatitis, dürfte der Versuch mit mild auflösenden, auf die Darmschleimhaut ableitenden Mitteln am Platze sein, wie mit Rheum, Cremor tartari, Schwefel, Ol.Rinici, Senna, den Mittelsalzen und abführenden Mineralwässern (Eger, Marienbad, Soden, Kissingen); in einem später zu berichtenden Falle, in welchem ich bei den bestehenden Symptomen (Fettstühlen, epigastrischer Schmerzhaftigkeit, excessiver Abmagerung) an chronische Pankreatitis denken zu dürfen glaubte, brachte eine Kur in Homburg (Elisbethenquelle) vollkommene und dauernde Heilung. Bei in den Vordergrund tretenden entzündlichen Erscheinungen möchten kalte Umschläge auf die Oberbauchgegend, lokale Blutentziehungen durch Egel ad epigastrium, vielleicht besser ad anum, sowie äussere Ableitungen und Gegenreize (Vesicantien, Ungt.Autenrieth u.dergl.) Nutzen bringen können. Gegen Schmerzen finden ausserdem die Narcotica (Belladonna, Opium, Morphium innerlich oder in hypodermatischer Applikationsweise) ihre Indikation.

Man hat wiederholt den Versuch gemacht, bei Kranken bei denen man ein Pankreasleiden annehmen zu dürfen glaubte, den fehlenden oder mangelhaft gebildeten Pankreassaft zu ersetzen, und war auf verschiedene Weise bestrebt, die wirksamen Fermente des Bauchspeichels (Pankreatin) isoliert darzustellen und in Form von Pillen usw. zu therapeutischen Zwecken zu verwerten. Namentlich hat man das Präcipitat, welches Alkohol in einem wässerigen Pankreasextrakt hervorbringt, mit dem Namen „Pankreatin" belegt und zu Heilzwecken angewendet. Die gewonnenen Resultate waren verschieden; teilweise schien allerdings ein sichtlich günstiger Erfolg hervorzutreten" .

Von allen diesen Behandlungsarten sind für uns wichtig und interessant, einmal die Behandlung mit saueren Lösungen, wie das Haller'sche Sauer, auf deren Bedeutung oben hingewiesen wurde.

Die Erfolge, die mit Abführmitteln, mit abführenden Salzen, mit dem Gebrauch von Badekuren in Karlsbad, Homburg usw. berichtet werden, waren wahrscheinlich durch die günstige Beeinflussung einer

Erkrankung der Gallenblase und Gallenwege, die als Grund- oder Begleiterkrankung der Pankreatitis aufgetreten waren, verursacht. Man kannte damals den Zusammenhang zwischen Gallen- und Pankreaserkrankungen noch nicht.

Von den zahlreichen Mitteln, die in dieser Zeit verwendet wurden, verdient noch eines Beachtung: das C h i n i n, weil es auch in unserer Zeit Erwähnung findet als ein Inhibitor für Fermente.

Von den alten Autoren sagt u.a. HARLES 1826, daß „das Haller' sche Salz in Verbindung mit der Quinna (Chinin) das einzige Mittel sei, was in dieser Periode noch in einigem Grade der Fortschritte der Drüsenschwindsucht (gemeint ist die chronische Pankreatitis) aufhalten kann".

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß SCHÖN 1962 bei der Aufzählung von c h e m i s c h e n Hemmkörpern für die Pankreasenzyme Chinin als Hemmstoff für Trypsinogen, Chymotrypsin und Lipase angibt. S. Tab. 1 nach SCHÖN und GRÖZINGER

Tabelle 1

Chemische Hemmkörper für Pankreasenzyme

Enzyme bzw. Substanzen des Pankreassekrets	Aktivator	Hemmstoff
Trypsinogen	Enterokinase Trypsin	Diisopropylfluorophosphat (Chinin)
Chymotrypsinogen	Trypsin	Diisopropylfluorophosphat (Chinin)
Procarboxypeptidase A	Trypsin	Jodessigsäure
Procarboxypeptidase B	Trypsin	CN^{--}, PO_4^{---}
Leucinaminopeptidase	Mn^{++}, Mg^{++}	Mn^{++}- und Mg^{++}-Komplexbildner
Lipase	Gallensäuren, Ca^{++}	Diisopropylfluorophosphat (Chinin)

Chinin wird als Hemmkörper für die Lipase auch von POPPER und NECHELES (1953 und 1957) erwähnt. Ihnen gelang es mit Chinin bezw. Dextran die Bildung von Fettgewebsnekrosen zu verhindern.

Die Verwendung der chemischen Hemmstoffe zur Therapie kommt wegen ihrer Toxizität nicht in Frage .

Die von FRIEDREICH zuerst erwähnte Organbehandlung mit frischer Pankreasdrüse oder Extrakten aus derselben waren für die Zukunft so wichtig, daß etwas näher auf sie eingegangen werden soll.

C. Behandlung mit Organextrakten

Die erste Beobachtung einer O r g a n b e h a n d l u n g der Pankreaserkrankungen stammt aus dem Jahre 1864 und wurde von dem Holländer FLES beschrieben. Dieser beobachtete bei einem Kranken, der einen Diabetes mit Pankreasatrophie hatte und schliesslich an einer Lungenschwindsucht starb, daß er mit den Stühlen nicht nur großeFettmengen, sondern auch große Mengen unverdauter quergestreifter Muskulatur ausschied. Zur Behandlung wurde ein frisches Kalbspankreas fein zerkleinert, in einem Mörser mit 6 Unzen Wasser zerrieben und aufgeschwemmt. Das so erhaltene, milchig aussehende Infus wurde von dem Patienten im Laufe des Tages in einzelnen Portionen nach den Mahlzeiten genommen und so ein ganzes Pankreas in 24 Stunden verabfolgt. Obwohl der Patient die damals übliche Diät aus viel Fett und Speck beibehielt, war bereits nach 2-tägiger Behandlung alles Fett aus dem Stuhlgang verschwunden und auch die Menge der unverdauten quergestreiften Muskulatur hatte deutlich abgenommen. Wenn die Einnahme des zerkleinerten Pankreas ausgesetzt wurde, trat eine Fettausscheidung in den Stühlen wieder auf und die Muskelfasern wurden reichlicher ausgeschieden. Es wurde auch eine sehr günstige Wirkung der Pankreasverabreichung auf den Allgemeinzustand festgestellt: die vorher schnell fortschreitende Abmagerung stand still und der Patient nahm an Gewicht deutlich zu. Im Gegensatz dazu wurden die Menge und der Zuckergehalt des Urins nicht beeinflusst.

N.FRIEDREICH hat 1878 in v.ZIEMSSENS Handbuch diese Behandlung

zuerst etwas ausführlicher beschrieben. Er empfiehlt einen s ä m t l i c h e Fermente des Pankreas enthaltenden Infus zu verwenden, den man so herstellt, daß man das einem frisch geschlachteten Tiere (Kalb,Schwein) entnommene Pankreas zunächst zur oberflächlichen Entfernung des Blutes mit kaltem Wasser abspült, gröblich zerkleinert, möglichst von Fettgewebe reinigt, mit dem Vierfachen seines Gewichtes auf 25 Grad erwärmten Wassers übergießt und nun 2 Stunden lang digeriert; wobei zu beachten ist, daß während dieser Zeit die Temperatur nicht über 30 Grad ansteigt. Nur die einem in voller Verdauung begriffenen Tiere entnommenen Drüse, welche von getrübtem rötlichem Aussehen ist („geladener Zustand"), enthält die wirksamen Fermente in hinreichender Menge und liefert wirksame Infuse. Er weist ferner darauf hin, „daß die Erfolge, die man mit der Verabreichung dieses Infuses bei der Dyspepsia infantum, bei der ein Unvermögen besteht, Fette und „Amylaceen" der Nahrung zu verdauen, für die Wirksamkeit des Verfahrens sprechen"und er sagt weiterhin:„Es dürften dieselben sehr zu ausgedehnter Anwendung auch bei Pankreasaffektionen auffordern".

ENGESSER hatte schon 1877 Untersuchungen bekanntgegeben über das Pankreas, seine Bedeutung als Verdauungsorgan und seine Verwertung als diätetisches Heilmittel und 1879 Beiträge zur therapeutischen Verwendung der Bauchspeicheldrüse von Schlachttieren und deren Präparate veröffentlicht. Er wies darauf hin, daß die Verwendung des rohen Pankreasinfuses wegen seines schlechten Geschmackes, seines Aussehens und abstoßenden Geruches oft auf unüberwindlichen Widerwillen stoßen und eine längere Behandlung unmöglich machen. Dazu sagt er, daß an kleineren Orten die Drüsen nicht immer frisch zu erhalten und ältere Drüsen wegen des leichten Überganges in Fäulnis nicht lange zu verwerten seien. ENGESSER verwirft das von FRIEDREICH angegebene Verfahren, weil er glaubte, daß beim Digerieren mit Wasser die Fermente aus dem Zymogen abgespalten werden und daß die so isolierten Fermente durch das Pepsin des Magens ihre

Wirksamkeit einbüssen, wie das KUEHNE schon früher behauptet hatte. Er glaubt auch, daß alkoholische Auszüge des Fermentes keine Wirkung haben, weil höherprozentiger Alkohol während der Verdauung die Wirksamkeit des Pankreas und seiner Fermente beeinträchtige bezw. ganz aufhebe. Anstelle der isolierten Fermentpräparate verwendet er die ganze Drüse bezw.die wässerige Aufschwemmung. Er sagt(S.543):„ In dem Parenchym der Bauchspeicheldrüse, sowie in deren frischem, wässerigem Auszuge ist ein Stoff enthalten, welcher sich als verdauungskräftig erweist und durch das Pepsin der Magenverdauung in seiner Wirksamkeit n i c h t beeinträchtigt wird. - Dieser Stoff ist wahrscheinlich das Zymogen HEIDENHAINS, aus dem sich wohl erst im weiteren Verlauf der Verdauung die wirksamen Fermente abspalten.

Dieser Satz, das Resultat zahlreicher Versuche, muss als Fundamentalsatz für die Verwendung des Pankreas als diätetisches Heilmittel betrachtet werden, d.h. man muß, um eine Wirkung von der Verabreichung des Pankreas per os erwarten können, dasselbe in eine Form geben, daß sie nicht durch das Pepsin des Magens beeinträchtigt wird. Diese besteht nun nach dem oben Gesagten darin, daß man die frische, zerkleinerte Drüse oder, nach FLES, ein frisch bereitetes wässeriges Infus derselben geniessen lässt, oder aber ein Präparat wählt, welches, um den erwähnten Anforderungen zu entsprechen, aus dem P a r e n c h y m der Drüse besteht und k e i n f r e i e s Ferment enthält.„ENGESSER prüfte durch „Auspumpversuche" an Patienten den Verlauf der Magenverdauung unter Einwirkung des Pankreaspräparates und das Schicksal desselben im weiteren Verlauf der Verdauung. Er bemühte sich auch um eine geeignete Darreichungsform und die Darstellung eines für die therapeutische Verwendung zweckmässigen Präparates. Er liess bei seinen ersten Versuchen die ganze Drüse in feingeschabtem Zustande durch das Haarsieb treiben und in der Küche schon, ohne daß die Patienten den Vorgang sahen, unter die Speisen mischen. Die Speisen wählte er so, daß sie den vielen Patienten unangenehmen Geruch und Geschmack verbargen. Er gab auch

besondere Speisen an, die sich für die Beimischung des Pankreas besonders eignen. Schwierigkeiten bei dieser Darreichungsform traten auf, weil in der Küche die Anordnungen oft nicht richtig befolgt wurden, weil bei Patienten doch ein Widerwillen auftrat, ferner, weil nicht immer frische Drüsen zu beschaffen waren und die Kur deshalb unterbrochen werden musste. Er versuchte dann, wie er sagt (S.550),„die Drüse in die für die Konservierung geeignete Form zu bringen, ohne ihre Widerstandsfähigkeit gegen das Pepsin zu beeinträchtigen". Ein solches Präparat wurde nach seinen Angaben von der parmazeutischen Fabrik Gebrüder Keller in Freiburg hergestellt, daß die fein zerkleinerte Drüse im Vacuum bei 40 Grad auf Extraktkonsistenz eingedampft und nachher mit Kochsalz versetzt wurde, um das Präparat vor Fäulnis zu schützen. Die so hergestellten Präparate behielten bis zur Dauer eines Jahres ihre Konservierung und volle Wirksamkeit. Das Präparat wurde in kleinen Kugeln in eine Oblate eingepackt und während der Mahlzeit in mehreren Portionen genommen. ENGESSER liess auch ein durch Eindampfen und Behandlung mit Alkohol grobes Pulver herstellen, das sich leicht in Oblaten oder in Wasser gelöst nehmen liess. Durch künstliche Verdauungsversuche im Freiburger Physiologischen Institut wurde die Wirksamkeit der Präparate nachgewiesen. Klinisch verwandte der Autor das Präparat bei vielen Patienten mit Erfolg und sah als erste Indikation für das Pankreas und seine Präparate „Degenerationsprozesse und andere Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, welche sie in ihrer Funktion beeinträchtigen und dadurch Verdauungs- und Ernährungsstörungen bedingen". Er beobachtete auch eine ausgezeichnete Wirkung seiner Präparate bei fehlender oder verminderter Magensäure mit ihren Folgeerscheinungen der sog. Dyspepsia acida und studierte die Rolle des Magens bei der Verdauung. Er sagt zum Schlusse seiner Arbeit (S.582):„Dieser Fall legt die Frage nahe, ob man im Allgemeinen der Magenverdauung nicht einseitig einen zu hohen Wert für den Stoffwechsel beilege? Ob derselben nicht weit mehr als eine blos vorbereitende Wirkung zukomme

und die auch an Zeit die Magenverdauung überwiegende Prozesse im Darmtraktus unter vorherrschender Einwirkung des Pankreas den wesentlichsten Teil in der Gesamtverdauung ausmachen"?

Diese sehr guten Beobachtungen und Behandlungserfolge hatten anscheinend in die Klinik und Praxis wenig Eingang gefunden. In NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, in dem das Pankreaskapitel von OSER in Wien (1898) bearbeitet ist, ist diese Behandlung mit Organ und Organextrakt nur am Rande erwähnt.

In der zusammenfassenden Bearbeitung der Krankheiten des Pankreas von HEIBERG aus dem Jahre 1912 ist die Organtherapie breit besprochen. Es heisst dort:„ Die Substitutionstherapie sollte am besten stets versucht werden - zum mindesten periodenweise. Sie hat in der Hand einiger Therapeuten für die Ausnutzung der Eiweiß- und Fettstoffe so gute Dienste geleistet, daß sich ein Versuch unter allen Umständen empfiehlt, wenngleich es sich gezeigt hat, daß ein Teil der Fälle sich refraktär verhält."

Es wurde auch in dieser Zeit darauf hingewiesen, daß die Magensäure einen zerstörenden Einfluss auf die Pankreaspräparate ausüben kann.EHRMANN hat indessen betont, daß diese Mittel auch bei Patienten mit normaler Magensekretion wirken, falls man es zu einer Fleischkost gibt. Er betont besonders, daß man sehr große Dosen geben muss, wenn man eine entsprechende Wirkung erreichen will: er gab sogar bis zu 25 gr am Tage. Die Verordnung dieser hohen Dosen ist ganz zeitgemäß. So hat BECK auf dem Erlanger Symposion 1963 darauf hingewiesen, daß bei extremer Pankreasinsuffizienz Mengen bis zu 40 Tabletten am Tage gegeben werden müssen bezw.10 gr in Pulverform. Man muss dabei denken, daß die heutigen Fermentpräparate auf einen höheren Wirkungsgrad eingestellt sind. HEIBERG hat noch angegeben, daß Pankreon vor allen Dingen damals verwandt wurde, das durch Einwirkung von Tannin auf Pankreatin hergestellt wird. Dieses Präparat wird vom Magensaft nicht angegriffen und sein fett- und stärkespaltendes Ferment soll länger wirksam sein. Das Präparat wurde auch bei Achylia

gastrica und chronischer Enteritis empfohlen, um eine bessere Ausnützung der Nahrung zu erreichen. Man hat auch damals Pankreasfermentpräparate zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegeben um pankreatogene Diarrhoen von enterogenen zu unterscheiden (SALOMON). Pankreatogene Diarrhoen sollten sich nach Verwendung von Fermentpräparaten bessern, Diarrhoen anderer Genese nicht. Andere Autoren haben dieser Probe einen diagnostischen Wert abgesprochen.

Als übliche Dosen empfahlen v.NOORDEN und GROSS 20-40 Pankreontabletten am Tag, UMBER gab 2 g täglich, BRUGSCH verordnete dreimal täglich 1 - 2 g Pankreon in Oblaten kurz nach dem Essen. Wenn gleichzeitig Salzsäure verordnet wurde, dann wurde empfohlen Pankreon und Salzsäure getrennt einzunehmen: z.B. Acid hydrochl. dilut.3 x 15 Tropfen vor dem Essen und Pankreon nach dem Essen. Man gab auch an, das Pankreon während des Essens zu geben und Salzsäure nachher,eine Stunde nach dem Essen. STADELMANN, BRUGSCH, GROSS, auch v.NOORDEN befürworten auch damals noch die Verordnung von roher Drüse in Emulsion oder in gehacktem Zustand.

Man hat damals auch versucht, dem Organismus, dessen Eiweißhaushalt durch den Ausfall der Pankreasfermente beeinträchtigt war und der eine Stickstoffunterbilanz zeigte, Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe anzubieten. Diese Versuche gehen auf FRANK und SCHITTENHELM u.v.a. zurück. Es kam das E r e p t o n in den Handel, ein künstlich verdautes Eiweiss, das per os und per clysma verabreicht wurde. GROSS u.a. haben über günstige Wirkungen berichtet. Später verschwand das Präparat aus dem Arzneischatz.

Die oben beschriebene Ersatztherapie mit Pankreasfermentpräparaten hat sich durchgesetzt und bewährt und so fassen KATSCH und GÜLZOW 1953 im Handbuch der Inneren Medizin dieses Gebiet folgendermaßen zusammen (S.366):„ Präparate aus tierischem Pankreas sind angezeigt, wenn eine verschlechterte Nahrungsausnutzung vorliegt,oder auch nur Verdauungsstörungen vorliegen, die man auf einen Pankreas-

schaden zurückführt. Die Präparate müssen durchweg in g r o ß e r M e n g e zugeführt werden auf die Mahlzeiten des Tages verteilt. Es bewähren sich solche, die durch eine Schutzhülle gegen die Zerstörung des Trypsins im Magensaft gesichert sind (Pankreon,Pankreatin, Enzypan, Witte-Ferment u.a.). Guten Fermentgehalt zeigt das nach dem KRAUSE-Verfahren hergestellte Pankreas-Dispert, ebenso das Luicym. Durch Bilanzversuche an Tier und Mensch mit Pankreasinsuffizienz ist die substituierende Wirkung dieser Fermentpräparate gesichert. Durch einen zusätzlichen Gehalt an Hemicellulase empfiehlt sich FESTAL, besonders bei Tympanismus. Dieses Präparat hat bei manchen Kranken abführende Wirkung, die erwünscht oder unerwünscht sein kann. Besteht bei Pankreaserkrankungen gleichzeitig Magensaftmangel, so gehört die Verordnung von Salzsäure oder Salzsäurespendern in Präparaten in den Behandlungsplan (Paractol, Acidolpepsin, Pepsin-Salzsäure).

In jüngster Zeit hat BECK , wie oben schon gesagt, 1963 auf dem Erlanger Pankreassymposion die Behandlung der pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz besprochen. Er stellt vor allen Dingen Fettbilanzen zur Beurteilung eines therapeutischen Erfolges in den Vordergrund. Er sagt, daß es bei der pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz durch geeignete Fermentsubstitution immer möglich ist, die Verdauungsleistung zu bessern. Er gibt an, daß es dabei ausserdem gelinge, ex juvantibus die Steatorrhoe pankreatogenen Ursprungs von Steatorrhoen anderer Genese abzutrennen. Er gibt auch große Mengen des Arzneimittels, so bei extremer Insuffizienz bis zu 40 Tabletten bzw. Dragées oder 10 g in Pulverform. SCHÖN und Mitarbeiter wiesen nach, daß die Fermentmengen in den einzelnen Präparaten sehr schwanken und daß die zur vollständigen Substitution notwendigen Mengen so groß sind, daß sie von Patienten nicht vertragen werden. Die Tabletten sollen in kleineren Mengen mehrmals über den Tag verteilt werden um ihre Zufuhr der continuierlichen Pankreassekretion anzugleichen . Dazu wird empfohlen mindestens 5 kleine Mahlzeiten am Tag einzu -

nehmen und die Tablettenmenge dem Volumen und insbesondere dem Fettgehalt der jeweiligen Nahrungsmenge anzupassen.

Eine besonders wichtige Rolle kommt der Fermentsubstitution bei Patienten zu, bei denen das Pankreas völlig entfernt ist und damit die exokrine Sekretion völlig ausfällt. CREUTZFELDT,KÜMMERLE und KERN haben 1959 über Beobachtungen an 44 Patienten mit totaler Duodenopankreatomie berichtet. Nach totaler Pankreasentfernung werden sprueähnliche Durchfälle und starke Leibschmerzen bei der Nahrungsaufnahme beobachtet. Durch sehr hohe Dosen von Pankreasenzympräparaten werden die Stuhlentleerungen seltener und geformt. Durch genaue Stuhlanalysen wurde eine deutlich verbesserte Ausnützung des Eiweisses und Fettes beobachtet, am schwierigsten ist die Fettresorption zu beeinflussen.

DIXON und Mitarbeiter konnten mit 15 g Pankreatin die Fettausnützung bessern und die Verdauungsinsuffizienz gut beeinflussen. WHITEFIELD gab mit gutem Erfolg 11,5 g Pankreatin täglich und MEYTHALER und KÜHNLEIN erreichten mit 30 Tabl. Pankreon eine ausgezeichnete Verbesserung der Fettausnutzung. CREUTZFELDT, KÜMMERLE und KERN brauchten bei drei über längere Zeit beobachteten Patienten mit Pankreatektomie eine Fermentsubstitution von 30 - 40 Tabl. Festal pro Tag. Dabei wurde das Körpergewicht gehalten, es wurde sogar eine Gewichtszunahme beobachtet. Es sind aber auch Fälle berichtet, wo keine Durchfälle nach Pankreatektomie beobachtet wurden und eine Substitutionstherapie nicht durchgeführt wurde.(BRUNSCHWIG,WHIPPLE, FALLIS u.a.). BECK hat in der oben erwähnten Arbeit von einem Patienten berichtet, der wegen eines Pankreaskopfcarcinoms total pankreatektomiert wurde, eine Fünfjahresheilung überlebte und seit der Operation 40 Tabl.Festal täglich einnahm ohne stärkere Anzeichen einer gestörten Resorption.

WHITEFIELD u.Mitarbeiter berichten 1965 von einem Patienten,der 15 Jahre nach totaler Pankreatomie bei gutem Wohlbefinden arbeitsfähig ist. Er wurde wegen eines Papilloms, das eine chronische

Pankreatitis machte und den Pankreasgang verlegte, pankreatektomiert. Der Diabetes liess sich gut einstellen. Durch Gabe von 12 g Pankreatin täglich blieben Fett- und Eiweisstoffwechsel im Gleichgewicht und das Gewicht konstant.

D. Diätetische Behandlung

Bei den Erkrankungen eines Organes wie des Pankreas, dessen Hauptfunktion der Verdauung dient, sollte man annehmen, dass von jeher bei seiner Behandlung diätetische Gesichtspunkte wichtig waren. Die Diätbehandlung hat im vergangenen Jahrhundert, solange nicht die Zusammenhänge zwischen Pankreaserkrankungen und Verdauung genauer erforscht waren, keine besondere Rolle gespielt. Bei HARLES, dessen Buch über die Krankheiten des Pankreas 1812 erschienen ist, findet sich eine reichhaltige Anzahl aller möglichen Mittel zur Behandlung der Pankreaserkrankungen. Über die Verordnung einer besonderen Diät ist nichts gesagt. CLAESSEN, der 1842 schon eine wesentlich genauere Beschreibung der Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse gibt, aber auch noch über keinerlei spezifische Therapie verfügt, kennt auch noch wenig von der Diät. Er sagt in seiner „ Vorbauungskur ", dass man alles verhüten müsse, was auf die Verdauungsorgane im allgemeinen krankmachend wirkt. Die Erfahrung habe für das Pankreas namentlich als Gelegenheitsursache nachgewiesen: Gefräßigkeit, unregelmässige Lebensweise, schwer verdauliche Speise, scharfe Gewürze, vor allem Übermaß geistiger Getränke. Er sagt ferner (S.160):„Die Diät muss nach allgemeinen Grundsätzen der Diätetik angeordnet werden. In den meisten Fällen wird die consensuelle Reizung des Magens eine besondere Berücksichtigung erfordern. Darf man einen Zustand des Pankreas annehmen, in dem die Absonderung

dieses Organes mehr oder minder aufgehoben ist, so ist als Versuch vielleicht die Darreichung von viel ungekochtem Eiweiss anzuraten".

Der große Kliniker N. FRIEDREICH gibt 1878 in seiner Monographie über die Krankheiten des Pankreas bei der Therapie keinerlei Hinweise auf eine diätetische Behandlung.

OSER erwähnt in seinem Beitrag in NOTHNAGELS Handbuch 1898 über die Erkrankungen des Pankreas eine diätetische Behandlung überhaupt nicht. In den Jahren nach der Jahrhundertwende wurden zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen über die Ausnutzungsstörung der Eiweiße, Fette und Kohlehydrate bei Pankreaserkrankungen gemacht und es trat insbesondere die Störung der Fettausnützung, die Steatorrhoe in den Vordergrund des Krankheitsbildes. Demgemäss sagt HEIBERG in seiner oben erwähnten Monographie aus dem Jahre 1914:„Wenn die Resorption des F e t t e s schlecht ist,soll das, was man trotzdem zu geben wünscht, in der zweckmässigsten Form dargereicht werden, da sie auf jeden Fall für den glücklichen Ablauf der Resorptionsvorgänge von einiger Bedeutung ist." (S.85). Er empfiehlt Fett in emulgierter Form als Milch, Sahne und Eigelb, auch Butter wird gegeben. Es wird auch die Verabreichung von Kalk und Magnesia befürwortet, wie schon oben dargelegt wurde. v.HOESSLIN und KASHOWODO heben hervor, daß die Stühle bei Verabreichung von Kalksalzen fester werden. Gleichzeitig wird durch die Bindung der freien Fettsäuren ein Reiz auf die Peristaltik ausgeschaltet. Sie glauben auch, daß Kalk und Magnesia die Ausnutzung der Fette fördern. Wenn das Fett in vermehrter Menge ausgeschieden wird, muss seine Zufuhr beschränkt werden. Das gleiche gilt für die Eiweißzufuhr, wenn eine verstärkte Ausscheidung von unverdautem Eiweiß, eine Kreatorrhœ besteht. Es müssen dann mehr Kohlehydrate gegeben werden, um den durch die Fetteinschränkung entstehenden Calorienverlust auszugleichen. Wenn man sich aber der Substitutionstherapie bedient, wie sie oben geschildert wurde, so kann man doch, wie BRUGSCH sagt,„falls man Glück damit hat, getrost reichlichere Mengen Fett und Eiweiß dem Kranken verabreichen".

Von WOHLGEMUTH wurde als Schonungsdiät eine Zeitlang eine kohlehydratfreie Behandlung, vor allen Dingen bei Pankreasfisteln, empfohlen, da er glaubte, daß die Kohlehydrate in erster Linie das Pankreas zur Sekretion anregen. Die WOHLGEMUTH'sche Diät fand aber wenig Anklang.

In den späteren Jahren und Jahrzehnten wurden die Grundsätze der diätetischen Behandlung vor allen Dingen von KATSCH angegeben.

Es wird dabei die Absicht verfolgt,das kranke Organ zu schonen, keinen Reiz für die Sekretion zu setzen und dadurch die natürlichen Heilkräfte des Organismus zu unterstützen. Beim akuten schweren Krankheitsfall ist die vollständige Nahrungskarenz für einige Tage das wichtigste. Es muss das Salz in der Flüssigkeitszufuhr beschränkt werden, um das Pankreasoedem zumAbschwellen zu bringen. Im Rahmen dieser Maßnahme wird auch die zeitweise Entziehung von Magensaft befürwortet. Durch die Entfernung des Magensaftes wird auch der Anreiz zur Sekretinbildung in der Dünndarmschleimhaut verhindert. KATSCH hatte 1924 darauf hingewiesen, daß die von den Chirurgen oft beobachteten Besserungen bei Operationen wegen akuter Pankreatitis und Pankreasnekrose nur dadurch zu erklären seien, daß wegen der Operation für einige Tage Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz nötig waren. Eine evtl. Kreislaufinsuffizienz muß mit Strophantin usw. behandelt werden. Von der völligen Karenz geht man langsam zu leicht aufgeschlossenen Kohlehydraten über (Zucker, Honig, Breie aus Mehlen, Reismehl ,Mondamin, Gries,Makkaroni, Röstbrot). Fleisch und Fette werden zunächst nicht gegeben. Beispiele derartiger Schonkost gab v.KLEIST 1949 .

Bei der folgenden Übungskost werden die Fett- und Eiweißrationen langsam gesteigert. Fett wird als letztes zugelegt. Es wird zunächst vorsichtig Eiweiß gegeben wie Milch, Eiklar, Fleischsaft, Eiweißpräparate wie Plasmon, später magerer Fisch gekocht und mageres Fleisch. Die Kost soll kalorisch ausreichend sein.

Als Fett wird später nur Butter und Eigelb, allenfalls gutes

Olivenöl gereicht oder ähnliches. Bei der Dauerschonkost muss man den Grad der Schädigung und das Maß der Verdauungsinsuffizienz berücksichtigen. Der Pankreaskranke muss jahrelang die entsprechende Diät befolgen. Er muss regelmässig und in kleineren Portionen essen. Überlastungen sind zu meiden. Leicht verdauliche Kohlehydrate, Obst, Eier, Milch, fettarmer Fisch und mageres Fleisch sind zu bevorzugen. Vorsicht in der Fettzufuhr ist immer wichtig. Alkohol und Kaffee sind wegen der Sekretionsanregung zu meiden.

Die pankreatogene Kachexie ist nach KATSCH besonders schwierig. Hier ist die Diätbehandlung besonders wichtig und schwierig, weil oft eine große Durchfallsneigung und Verdauungsinsuffizienz besteht. Neben besonderer Diät werden zum Ausgleich des Eiweißverlustet Bluttransfusionen, Infusionen von Plasmakonserven usw. gegeben. Von KATSCH wird auch die bei der Ulcusbehandlung gewährte Jejunalsondenbehandlung für die schwere Form der Pankreatitis vorgeschlagen.

Diese Grundzüge der Diätbehandlung gelten auch heute noch.Sie sind in den letzten Jahren durch FORELL, KATSCH, GÜLZOW, BARTEL - HEIMER u.a. besonders betont worden. Sie werden ergänzt durch die „aktive" Behandlung.

Die Grundsätze dieser „aktiv-konservativen" Behandlung sind folgende:

1. Versuch der Ruhigstellung der Drüsentätigkeit durch
   a. Unterbindung jeglicher Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr
   b. Ausschaltung vegetativer Reize durch Medikamente, die Vagus und Sympathicus beeinflussen
   c. Ausschaltung chemischer Reize des Magens durch Antacida
   d. Laufende Absaugung des Magensaftes durch Nasensonde
   e. Hemmung der Bicarbonat- und Saftproduktion des Pankreas durch Diamox usw.
2. Stützung des Kreislaufs, wenn nötig, mit Strophantin, Novqdral, Arterenol usw.
3. Ausgleich des gestörten Wasser- und Elektrolythaushaltes durch entsprechende Infusionen
4. Ersatz des Nahrungsdefizits durch Traubenzucker-Blut- und Plasmainfusionen

5. Regelung der Darmtätigkeit
6. Bekämpfung evtl. auftretender Infektionen mit Reverin usw.
7. Je nach Schwere des Falles Diätaufbau nach oben dargelegten Gesichtspunkten
8. Trasylolbehandlung .

Die Grundzüge dieser Behandlung sind nach Schwere der Krankheitsfälle zu variieren. Dabei hat sich die Einteilung von FORELL in leichte, mittelschwere und schwere Fälle in der Klinik sehr bewährt.

E. Chirurgische Behandlung

Die Geschichte der c h i r u r g i s c h e n B e h a n d l u n g der Pankreaskrankheiten geht auf Carl GUSSENBAUER zurück, der in Prag am 23.12.1882 als erster eine P a n k r e a s c y s t e mit Erfolg operiert hat und 1883 darüber berichtete. Im gleichen Zeitraum hatten ZUKOWSKI über einen von K.von ROKITANSKI operierten Fall der gleichen Krankheit berichtet, ausserdem THIERSCH und KULENKAMPFF. GUSSENBAUER gab ein neues Operationsverfahren an und eröffnete der operativen Chirurgie einen neuen Weg auf einem bisher unbekannten Gebiet. Er sagt (S.364):„Ja ich halte es für möglich, daß man auf dieselbe Weise auch andere Geschwülste des Pankreas wird in Angriff nehmen können, wenn man durch weitere Erfahrung und genaueres Studium die gedachten Erkrankungen wird mit Sicherheit diagnostizieren können. Im Hinblick auf solche Operationen der Zukunft wäre schon jetzt hervorzuheben, daß die in der Literatur verzeichneten Fälle von vollständiger Sequestration des Pankreas und Eliminiation desselben durch den Darmkanal beweisen,daß der Mensch nicht nur ohne Pankreas bestehen, sondern selbst die Verdauung und damit die Ernährung ohne merkbare Beeinträchtigung für den Gesamt-

organismus vor sich gehen kann".

Über solche Fälle hatten N.FRIEDREICH, H.CHIARI und CHVOSTEK berichtet.

Die Pankreaschirurgie nahm in den folgenden Jahrzehnten einen sehr großen Aufschwung und brachte viele neue Ergebnisse, die auch für die Allgemeinmedizin und Pathologie von großer Bedeutung waren. N.GULEKE gab 1912 eine Zusammenstellung und berichtete über 260 Fälle von Pankreascysten, die in der Literatur beschrieben und erfolgreich behandelt waren. Die chirurgische Beschäftigung mit Pankreascysten führte zu einer neuen Bearbeitung dieses Gebietes, einer neuen Einteilung, einer Beschreibung ihrer Symptome, einer Mitteilung neuer Operationsverfahren usw. Nächst den Pathologen KLEINSCHMIDT, LAZARUS und WALDEYER hat vor allem der Chirurg W.KÖRTE dieses Gebiet ausgiebig bearbeitet und darüber berichtet.

In diese Zeit und als Erfolg der chirurgischen Beschäftigung mit den Pankreaserkrankungen fällt auch eine Beobachtung, die für die Zukunft sehr wichtig war:

Die Beobachtung, daß Pankreaserkrankungen sehr oft mit Gallensteinbefall vergesellschaftet sind bezw. zusammen vorkommen. In der älteren Literatur ist dieser Zusammenhang nirgends diskutiert. In dem berühmten Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von NOTHNAGEL findet sich 1898 zum ersten Mal folgende Bemerkung (S.182): „Die Beobachtungen RIEDELS zeigen, daß im Verlauf der Gallensteinkrankheit die sekundäre Pankreatitis garnicht so selten ist. Wenn die Chirurgen bei ihren wegen Gallensteinen ausgeführten Operationen, wie vorauszusehen, von nun ab diesem Punkt mehr Aufmerksamkeit zuwenden, wird man zweifellos die indurative Pankreatitis am Operationstische häufiger diagnostizieren und auch Anhaltspunkte gewinnen, um die Krankheit schon im früheren Stadium zu erkennen". OSER weist hier schon darauf hin, daß Pankreatitiden bei Erkrankungen der Gallenblase und des Duodenums viel häufiger vorkommen als man bisher anzunehmen geneigt war. Er sagt (S.183):„ Wenn die Ur-

sache, die zur chronischen Pankreatitis führt, eliminiert werden kann, wenn Cholelithiasis oder Konkrementbildung in den Pankreasgängen, wenn heilbare Darmprozesse zu Grunde liegen und vielleicht auch in manchen Fällen von Syphilis ist eine Heilung sicher denkbar, allerdings nur in einem frühen Stadium, wenn nicht bereits Schrumpfungsvorgänge zum Drüsenschwund, zur Behinderung der Circulation oder zur Cystenbildung geführt haben " .

Die Wichtigkeit der Beobachtung von OPIE und HALSTED aus dem Jahre 1901 und 1902 für die klinische Beurteilung und Behandlung, ferner für die experimentelle Pankreaschirurgie wurde oben erwähnt.

KÖRTE, der 1898 schon einen Überblick von chirurgischer Seite über die Pankreasbehandlung gegeben hatte, war in dieser Zeit ein Gegner jedes chirurgischen Eingreifens bei der akuten Pankreatitis. Er hat sich später den Ansichten von GULEKE und GROSS, die aktives Vorgehen in jedem Falle befürworteten, angeschlossen. Auch SCHMIEDEN vertrat mit Nachdruck die Frühoperation. SCHMIEDEN gab als Begründung für die Frühoperation an, daß 95 % der Nichtoperierten starben. Er sieht den Schock für keine Gegenindikation an. Als Operationsziel werden von ihm die Klärung der oft zweifelhaften Diagnose, die Klarstellung der anatomischen Verhältnisse, die Entspannung der oft stark geschwollenen Drüse, die Entfernung des für sehr giftig gehaltenen Exsudates, die Verhütung seiner Resorption sowie die Entfernung der primären Ursache angegeben. Der Operationserfolg hängt von dem Grade der vorgefundenen Drüsenveränderung ab. Am besten sind die Aussichten beim Pankreasoedem. Liegen bereits Nekrosen und Erweichungsherde vor, dann sind die Operationsaussichten wesentlich schlechter. Bei Fällen mit Sequestrierung und Abscessbildung sind sie etwas besser.

Es gab aber auch zahlreiche Chirurgen, die mehr für k o n s e r v a t i v e s V o r g e h e n bei der akuten Pankreatitis und Pankreasnekrose waren, so NORDMANN, POLYA, WALZEL, BERNHARD, DEMEL, BROCQ und MIGINIAC, CATTELL und WARREN, v. HABERER, KAESTNER.

Die Operation im akuten Stadium war mit einer Mortalität von 52 - 78 % belastet, während sie bei konservativer Behandlung mit 12 - 20% angegeben wurde. Den endgültigen Umschwung erreichte KATSCH, unterstützt von dem Chirurgen NORDMANN 1938 mit einem großen Refarat über die Diagnostik und Klinik der Pankreatitis. Er betonte mit Nachdruck, daß es die Internisten angehe, sich um die Diagnostik und Klinik der Pankreatitis zu bemühen. Auch die akute Pankreatitis gehöre in die Hand des Internisten und nicht des Chirurgen. Durch vorbeugende interne Behandlung könnten oft schwere Zustandsbilder verhindert werden. Eine a k t i v e i n t e r n e Therapie bringe meist das akute Pankreasoedem in Ordnung.

Die Grundzüge dieser aktiv-internen Therapie sind weiter oben dargelegt.

In der Folgezeit wurden auch die chirurgischen Grundsätze für die Behandlung der Pankreaserkrankungen geändert. Sie stellen sich heute nach HESS, NISSEN, KUNTZEN, MAURER u.v.a. im wesentlichen folgendermaßen dar:

Bei der akuten Pankreatitis ist im Gegensatz zu früher nach Möglichkeit nicht zu operieren, sondern aktiv-konservativ zu behandeln.

Wurde wegen der Unsicherheit der Diagnose laparatomiert, so ist der Eingriff möglichst wenig eingreifend zu gestalten, jede Manipulation an der Drüse soll unterbleiben. Die Pankreaskapsel darf nicht incidiert werden. Evtl. vorhandenes Exsudat kann abgeleitet werden. Die Drainage erscheint aber unnötig, weil das Exsudat nicht toxisch und nicht infiziert ist. Die Durchführung einer Cholecystostomie ist umstritten. Sie kann angezeigt sein, wenn sich ein Choledochus- oder Papillenstein palpieren lässt. NISSEN gibt an, „wenn die Cholecystostomie ohne Exploration der Gallenwege und schnell geschieht, schade sie wahrscheinlich nicht, vielleicht sei sie sogar von Vorteil. Wenn Steine in der Gallenblase angetroffen werden, dann ist die Cholecystostomie mit Entfernung der Steine natürlich klar indiziert" .

Von anderen wird die Gallensteinentfernung zu einem späteren Zeitpunkt befürwortet.

Diese „chirurgische Abstinenz" sagt HESS bei der akuten Pankreatitis gilt jedoch nicht uneingeschränkt. Es können im Verlaufe der akuten Pankreatitis Komplikationen eintreten, die ein chirurgisches Vorgehen nicht in den ersten 2 - 3 Tagen, sondern erst nach 3 - 6 Tagen, vielfach noch später nötig machen. Diese Komplikationen sind: Pseudocysten, eitrige Peritonitis, Arrosionsblutungen oder paralytischer Ileus. Es soll vor allen Dingen operiert werden, wenn die Peritonitis zunimmt.

Bei der chronischen Pankreopathie soll chirurgisch erreicht werden:

1. Daß sie das Fortschreiten der Erkrankung verhindert und die Prognose bessert
2. Daß sie den Kranken von seinen Schmerzen befreit.

Zu 1. Hier müssen als kausale Behandlung die Erkrankungen operiert werden, die entweder von erkrankten Nachbarorganen hergeleitet sind oder mechanisch wirken wie Papillenstenose, Papillenstein.

Die Cholecystopankreatitis, die lymphogen von der Gallenblase hergeleitet ist und meist auf den Kopfanteil beschränkt ist, heilt nach Cholecystektomie.

Da bei 2/3 der Fälle von Pankreatitis eine Gallensteinbildung vorliegt, sind diese im Intervallstadium zu entfernen.

Eine durch Papillitis stenosans verursachte Pankreatitis, die etwa ein Drittel nach HESS ausmacht, ist durch Sphinkterektomie zu behandeln, ein evtl. vorhandener Papillenstein zu entfernen.

Zur Schmerzausschaltung können durchgeführt werden: Splanchnikektomie, die Vagotomie, die Ausschaltung der Duodenalpassage.

Die partielle oder totale Pankreatektomie sind nach NISSEN und HESS nur nach reiflichster Überlegung durchzuführen.

Als Komplikationen der chronischen Pankreatopathie müssen gelegentlich operiert werden: die diffuse Einengung des Choledochus, die Pseudocysten.

F. Behandlung der Pankreatitis mit Trasylol

I) Geschichte, Entwicklung, Eigenschaften und therapeutische Anwendungen des T.

Alle Erfolge, die in der Behandlung der Pankreaserkrankungen sowohl durch die chirurgische als durch die aktiv-konservative Behandlung erreicht werden konnten, wurden wesentlich verbessert durch die Einführung des T. in den Therapieschatz.

Trasylol geht auf die Arbeiten von FREY, KRAUT und WERLE zurück und gehört zur Gruppe der Ferment-bezw. Enzyminhibitoren, die in großer Menge im Tier- und Pflanzenreich vorkommen. Diese sog.„natürlichen Proteinaseninhibitoren"(VOGEL, TRAUTSCHOLD und WERLE) wirken hauptsächlich auf proteolytische Enzyme des Organismus. So hemmen sie z.B. Fermente des Verdauungstraktus wie Trypsin und Chymotrypsin, sie hemmen ferner Plasmin und bestimmte Blutgerinnungsfaktoren. Ihre wichtigste Hemmwirkung erstreckt sich auf die Kallikreine, die bei der Freisetzung der Kinine im Organismus eine sehr wichtige Rolle spielen. Der Organismus bedient sich dieser Inhibitoren um bei seinen Funktionsabläufen Gewebe und Blut vor dem Angriff eigener und fremder Fermente zu schützen, um Entzündungsvorgänge und immunbiologische Prozesse zu beeinflussen, um den Gefäßtonus bezw. den Tonus der glatten Muskulatur, um Blutdruck, Durchblutung, Durchlässigkeit der Kapillaren usw. zu steuern.

Einer der wichtigsten Hemmstoffe ist der im Pankreas zusammen mit Trypsin ausgeschiedene Inhibitor, der 1936 von KUNITZ und NORTHROP nachgewiesen und beschrieben wurde. Er verhindert die Aktivierung des Proenzyms zu aktivem Enzym. KRAUT, FREY und WERLE hatten bereits 1928 schon im Blut, 1930 in Parotis, Leber, Lymphknoten und Milz des Rindes einen Inhibitor entdeckt, der auf das von FREY entdeckte Kallikrein wirkt. Der Trypsininhibitor von KUNITZ stammt aus Rinderpankreas.Ebenfalls beim Rind fand ASTRUP 1950 in der Lunge einen Hemmstoff für die Fibrinolyse.

WERLE und Mitarbeiter wiesen später nach, daß der Kallikreininhibitor auch einen Hemmstoff für Trypsin und Chymotrypsin darstellt

und dass der von KUNITZ dargestellte Pankreastrypsininhibitor auch Kallikrein zu hemmen vermag. Ferner wurde nachgewiesen, daß der Inhibitor aus Rinderlunge ebenfalls die Spezifität des Kallikreintrypsininhibitors besitzt. (WERLE). Die Spezifität all dieser Inhibitoren erstreckt sich auch auf die Hemmung des Fibrinolsysins (MARX und WERLE). Diese Inhibitoren kommen nur in Rinderorganen vor.

Der unter dem Namen Trasylol gebrauchte Inhibitor aus Rinderparotis und Rinderlunge ist quantitativ, qualitativ und nach der Aminosäurezusammensetzung gleich. Das Molekulargewicht beträgt 6500 (GREEN). Er ist ein basisches Polypeptid und enthält 16 verschiedene Aminosäuren in einer Kette, die insgesamt aus 58 Aminosäureestern besteht. Seine Formel ist nach KASSEL und LASKOWSKI, ANDERER folgende : Abb. 1
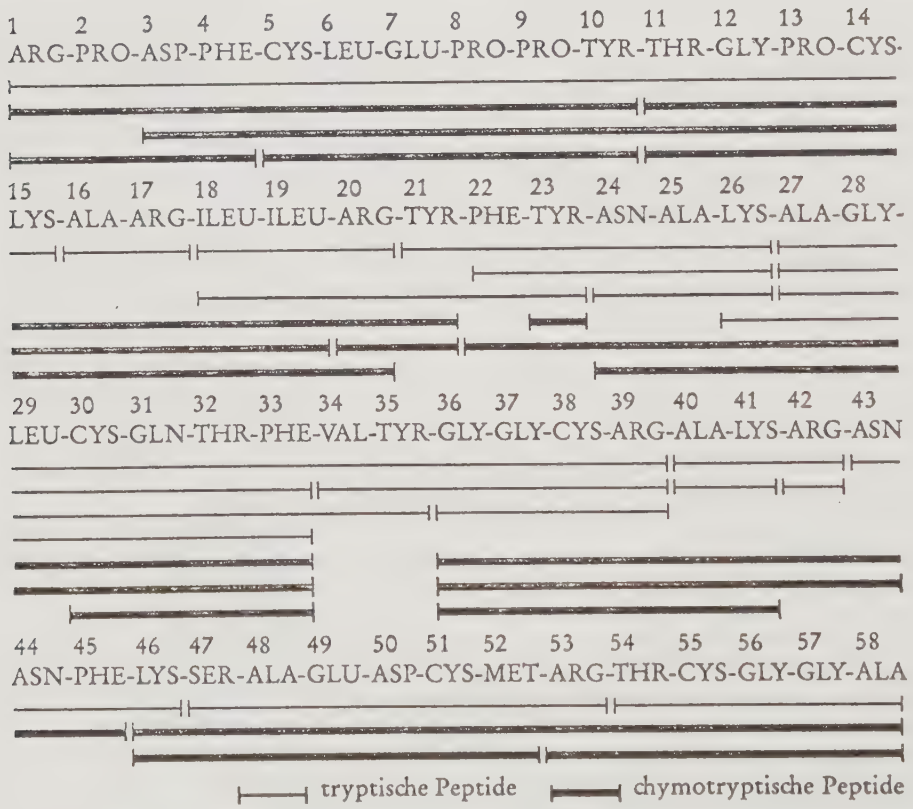
Abb. 1. Aminosäuresequenz des Kunitz-Inhibitors aus Rinderpankreas nach Laskowski *(13).*

Das Polypeptid konnte in reiner Form isoliert und kristallisiert werden. o,14 mg reiner Wirkstoff sind 1 KIE (Kallikrein-Inaktivator-Einheit). Die Standardisierung ist folgendermassen festgelegt: 1 KIE ist diejenige Menge Kallikrein-Inaktivator, die nach 2 Stunden Stehen bei pH 8 und Zimmertemperatur 2 Kallikreineinheiten zur Hälfte inaktiviert. Trasylol kann aber auch gegen Trypsin standardisiert werden: 1 KIE Trasylol hemmt 1 internationale Trypsineinheit. *)
T. ist im Handel als Ampullen mit 5 ml = 25000 KIE und 10 ml = 100 000 KIE. Der Inhibitor ist temperaturbeständig unter physiologischen Bedingungen also bei einem $_{p}$H Wert zwischen 5,5 und 7,8 . Er ist auch beständig im sauren Bereich bis zu einem $_{p}$H von 1 . Auch im alkalischen Bereich bei einem $_{p}$H von 10 bleibt seine Aktivität bis 90 % und bei einem $_{p}$H von 11 bis zu 75 % erhalten.

1 mg Trasylol hemmt 4,4 mg Trypsin und 1 mg KUNITZ-Inhibitor hemmt 4,1 mg Trypsin (TRAUTSCHOLD, WERLE und FRITZ) .

APPEL und WERLE haben 1959 gefunden, dass sich der Hemmkörper mit Trypsin in stöchiometrischer Reaktion verbindet, d.h.es reagiert 1 Mol Enzym mit 1 Mol Inhibitor. Die Wirkung ist reversibel. Dabei wird sowohl die proteolytische als auch die esterolytische und kininfreisetzende Aktivität in gleicher Stärke gehemmt. Die Hemmwirkung verläuft parallel zur Konzentration des Trasylol, es besteht eine lineare Hemmung bis zu 95 %. Besteht ein Inhibitorüberschuß, dann kann in jedem Fall eine 100 %ige Hemmung des Trypsins erreicht werden.

Zur Therapie eignet sich T. sehr gut, weil es ein niederes Molekulargewicht hat und kaum Sensibilisierungen hervorruft.

Es wird hauptsächlich iv. und als Infusion verwendet. Es wird auch im. und intraperitonal aufgenommen. KALLER wies auch eine weitgehende Resorption bei subkutaner Zufuhr nach. Eine Resorption über den Magen oder über das Rektum erfolgt nicht. Soll ein hoher Blutspiegel erreicht werden, muß es iv. gegeben werden. Auch sehr hohe Dosen werden sehr gut im Tierversuch und bei der klinischen Anwendung vertragen.

*)D.h.unter Standardbedingungen die Spaltung von 1 Mol Benzoxyl-arginin-p-nitranilid (BAP)/min.

Seine Konzentration nach verschiedenen Anwendungen im Blut des narkotisierten Hundes zeigt Abb. 2 nach TRAUTSCHOLD, WERLE und FRITZ

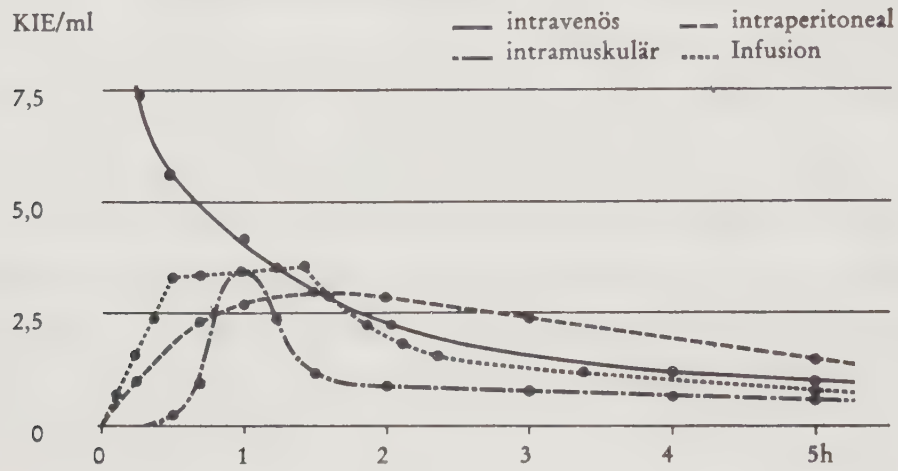

Abb. 2. Konzentration des Kallikreininaktivators (Trasylol) im Blut des narkotisierten Hundes nach Verabreichung von 1000 KIE/kg Körpergewicht.

Die Plasmakonzentration des T. nach iv Zufuhr einer größeren Menge verläuft nach BELLER, EPSTEIN und KALLER folgendermaßen S.Abb. 3

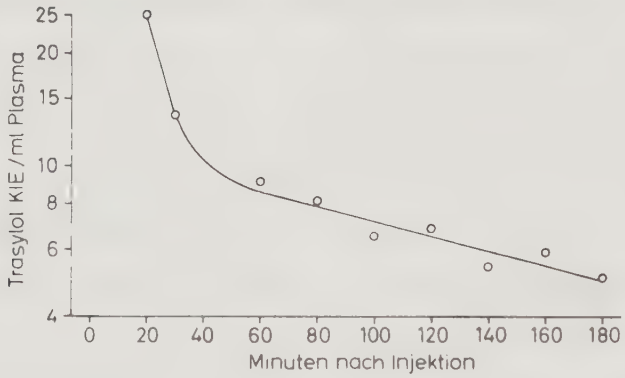

Abb. 3. Plasmakonzentration von Trasylol nach intravenöser Injektion von 500 000 KIE bei einer 70 kg schweren gesunden Versuchsperson (n. Beller, Epstein u. Kaller).

Der hohe Plasmaspiegel fällt rasch ab, weil der Wirkstoff aus der Blutbahn austritt und sich im Gewebe und dem ganzen Organismus ausbreitet. Nach 30 - 40 Minuten ist das Verteilungsgleichgewicht erreicht. Der anschließende Abfall des Hemmkörpers im Blut erfolgt dann durch die Elimination. Die Halbwertzeit des T. lässt sich aus der Kurve ungefähr mit 150 Minuten berechnen, d.h. innerhalb dieser

Zeit ist nach Abschluss der Verteilung im Organismus die zuerst vorhandene Konzentration auf die Hälfte abgesunken. Trasylol gehört zu den Stoffen, die verhältnismässig rasch ausgeschieden werden. Es ist deshalb sinnvoll, wenn ein konstanter Blutspiegel erreicht und erhalten werden soll, das Mittel fortlaufend durch eine Tropfinfusion zuzuführen.

Im Organismus wird Trasylol primär in der Leber akkumuliert und es erfolgt dann eine Fixierung in der Niere. Die Ausscheidung erfolgt im Verlauf von Tagen in Form eines biologisch inaktiven Abbauproduktes durch den Urin. Dies konnte mit tritiummarkiertem Inhibitor nachgewiesen werden. S. Abb.4 nach TRAUTSCHOLD, WERLE und FRITZ

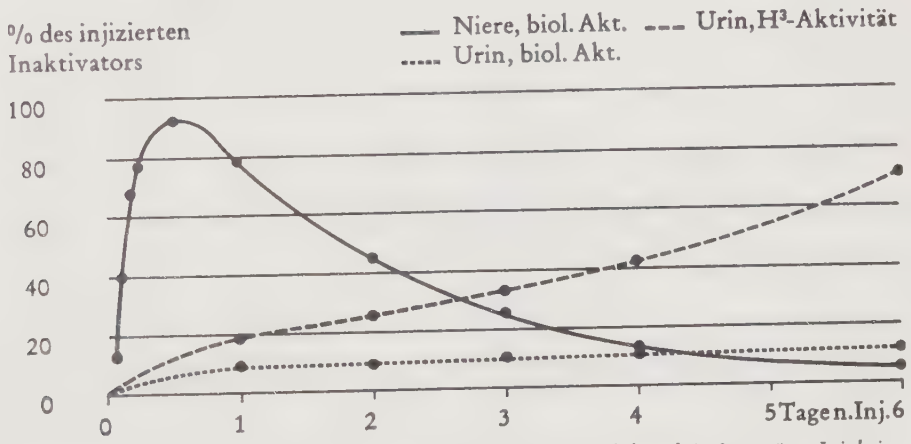

Abb.4. Verteilung des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators Trasylol nach intravenöser Injektion auf die Nieren und den Urin der Ratte.

II.Trasylolwirkung auf das Kininsystem

Ursprünglich lag der Verwendung von Trasylol die Vorstellung zugrunde, die Wirkung von T r y p s i n zu hemmen, das nach seiner Aktivierung und nach Überwindung der zellulären Schutzmechanismen die tryptische Schädigung des Pankreas einleiten sollte.

Darauf wird im nächsten Kapitel eingegangen.

Heutzutage wird angenommen, dass der Hauptangriffspunkt des T. in der Hemmung der durch Entzündungsvorgänge und verschiedene andere Faktoren in unspezifischer Weise freigesetzten Kinine und Kiniogenasen des Serums liegt.

Plasmakinine sind hochaktive, körpereigene Wirkstoffe, die durch Enzyme aus Plasmaglobulinen freigesetzt werden. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Kallidin, Bradykinin und Met-Lys-Kinin. WERLE zeigte 1936 , daß im Serum durch Einwirkung von Kallikrein eine Substanz enzymatisch entsteht, die den isolierten Hunde- und Meerschweinchendarm zu lebhafter Kontraktion anregt. Sie erhielt den Namen Kallidin. Eine ähnliche Substanz, die Bradykinin genannt wurde, konnte ROCHA e SILVA aus einer inaktiven Vorstufe im Blut durch Einwirkung von Trypsin und Schlangengift nachweisen. Diese Kinine sind basiche Polypeptide, die beim Warmblüter aus einer inaktiven Vorstufe enzymatisch freigesetzt werden.

Sie erhielten von englichen Autoren (G.LEWIS, WEBSTER und Mitarb.) den Namen Kinine. Sie besitzen folgende Wirkungen:

1. Kontraktion der glatten Muskulatur
2. Starke Erweiterung der Blutgefäße
3. Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit
4. Schmerzerzeugung.

Die Kinine spielen bei der Pankreatitis, insbesondere bei der Entstehung des lebensgefährlichen Kreislaufschocks eine große Rolle. Die Aktivierung der Kinine erfolgt neben anderen Faktoren vor allem durch Trypsin, Pankreaskallikrein und das leicht zu aktivierende Serumkallikrein. Beim Schock liess sich zeigen, daß in seinem Verlauf die Kininvorstufen abfallen (RYAN, J.W.,J.G.MOFFAT, A.G.THOMSON,ferner THAL,A., E.E. KOBOLD, M.J.HOLLENBERG). Tryptisch angedautes Serum kann ebenfalls Bradykinin freisetzen, wie SICUTERI, FRANCHI,FANCIULACCI und MICHELACCI 1963 nachwiesen. HOLLENBERG, KOBOLD,PRUETT und THAL zeigten 1962, dass bei Hunden nach Extirpation der vorher pankreatitisch gemachten Bauchspeicheldrüse der Bradykiningehalt im Blut abfällt, wenn die aus dem Pankreas stammenden Enzyme Kallikrein und Trypsin keine vasoaktiven Stoffe mehr freisetzen.

Die Arbeitsgruppe um E.K. FREY in München hat diese Vorgänge genau erforscht und WERLE gab 1963 eine Übersicht über die Plasmakinine, später E. STÜRMER 1966 und 1968 FREY, KRAUT und WERLE in ihrem Buch über das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. Die Rolle der Kinine bei der Entstehung der akuten Pankreatitis zeigt das folgende Schema. Abb.5 nach TRAUTSCHOLD und Mitarb.1966

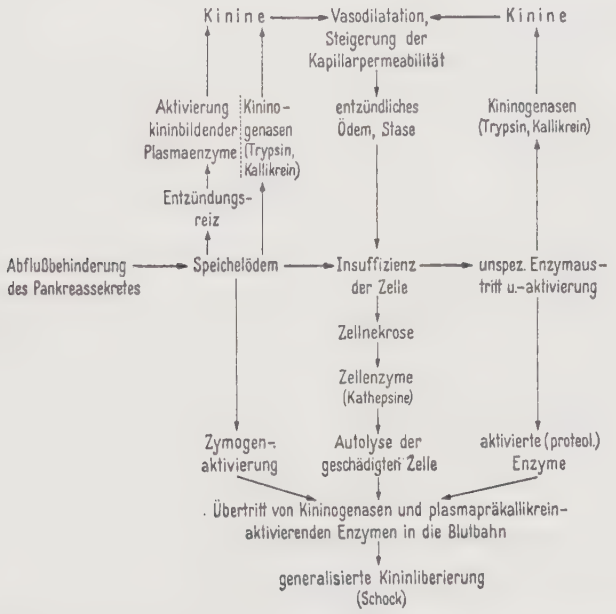

Abb. 5 Schematische Darstellung der bei der Pankreatitis ablaufenden pathophysiologischen Reaktionen[60]

Die einleitende Schädigung scheint die Ödembildung zu sein durch Gangverschluß, übermässige Sekretion usw., wobei der Pankreassaft aus den Drüsengängen durch das intakte Gangepithel in das Interstitium tritt. Es kommt nach DOERR zu einer „Sekretion in falscher Richtung" und der Drüsensaft wirkt als Entzündungsreiz. Es schließt sich eine Kapillarschädigung an mit vermehrtem Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem und einer dadurch verursachten Ausdehnung des Ödems. Im Stadium des Ödems wird Plasmapräkallikrein, das aus dem

geschädigten Kapillarsystem ausgetreten ist, durch die Entzündungsvorgänge in unspezifischer Weise aktiviert. Es setzt zusammen mit dem durch die gleichen Vorgänge aktivierten Pankreaskallikrein Kinine in großer Menge frei. Die freigesetzten Kinine bewirken eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit und eine Kapillarerweiterung und verstärken so das pathologische Geschehen.

Hier setzt zuerst die Trasylolwirkung ein, in dem die lokale Kininbildung gehemmt wird.

Wenn der Stoffwechsel der Drüsenzellen durch das Ödem und den dadurch verhinderten Stoffaustausch sinkt, wird die Zelle irreversibel geschädigt. Deshalb sollte T. früh gegeben werden, um schon die Ödembildung und Ausbreitung zu verhindern. Wenn ein erhebliches Ödem besteht, ist auch der Transport des Hemmstoffes zum Gewebe erschwert.

Wenn im Verlaufe der primären Pankreasschädigung sich Mikro - und Makronekrosen bilden, gelangen mit ihnen Kininiogenasen und Enzyme in die Blutbahn, und es kommt dadurch zu einer Aktivierung des Plasmapräkallikreins. Diese Vorgänge bewirken eine generalisierte Kininbildung, die den Kreislaufschock verursacht. Es wurde weiter oben schon darauf hingewiesen, daß im Verlaufe des Schocks die Kininvorstufen abfallen. SINGH und HOWARD haben nachgewiesen, daß sich bei der akuten Pankreatitis ein herabgesetzter Plasmapräkallikreinspiegel findet. Dies ist dadurch bedingt, daß im Verlaufe der Erkrankung Plasmapräkallikrein verbraucht wird und dadurch absinkt. NUGENT und Mitarbeiter zeigten, dass bei experimenteller Pankreatitis bei Hunden die Plasmakininase ansteigt.

VOGEL, TRAUTSCHOLD und WERLE haben für die „ Angriffspunkte des polyvalenten Rinder-Inhibitors bei der Hemmung der Kininbildung im Organismus " das folgende Schema angegeben. S. Abb. 6

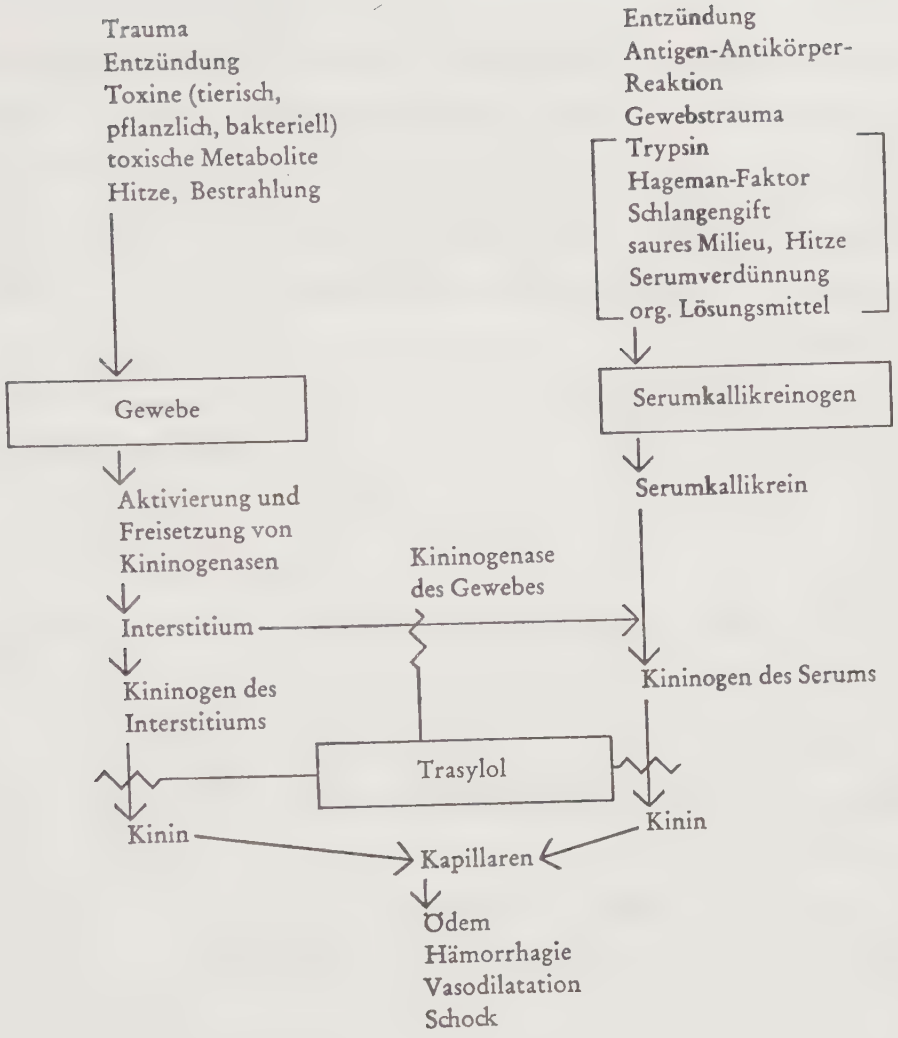

Abb. 6. Möglichkeiten zur Hemmung der Kininbildung in vivo durch Trasylol.

III. Trasylolwirkung auf den Fermenthaushalt

Von den zahlreichen Fermenten des Pankreas gilt T r y p s i n seit langer Zeit als dasjenige, das bei der Ingangsetzung der akuten P. die wichtigste Rolle spielt und die „zentrale Stellung des Trypsins im pathogenetischen Geschehen der akuten P. war nach WANKE Lehrmeinung" (DOERR, V.BECKER, BERNARD und LAMELIN, FORELL). 1896 schon hatte der Pathologe H.CHIARI darauf hingewiesen, daß „ durch

intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Enzymen (gemeint war Trypsin) eine verdauende Wirkung des Pankreassaftes entsteht, der die Acini samt Zwischengewebe zum Absterben bringt. Bei dieser „tryptischen Pankreatitis" wird das aktivierte Trypsin für die schweren lokalen Veränderungen in der Drüse selbst und die dadurch verursachten Fernwirkungen in anderen Organen verantwortlich gemacht.

Die zentrale Stellung im pathogenetischen Geschehen der akuten P. und die Rolle des Trypsins zeigt Abb. 7 nach FORELL

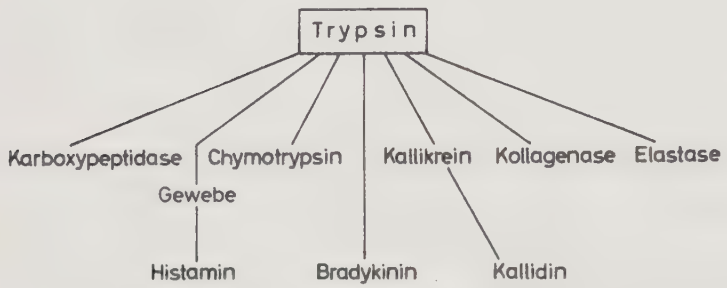

Abb. 7 Enzym-, Histamin- und Polypeptidfreilegung im Pankreas durch Trypsin.

Als eiweißspaltendes Ferment vermag Trypsin sowohl im Blut wie im Gewebe des Pankreas verschiedene Proteasen wie Karboxypeptidase, Kollagenase und Elstase freizusetzen, Chymotrypsin zu aktivieren, Kallikrein freizulegen und so Wirkstoffe zu bilden, die Durchblutung, Regulierung des Blutdrucks und der Zelldurchlässigkeit ändern.

Wie im vorigen Kapitel schon gesagt wurde, galt in der ersten Zeit nach Einführung des T. die Hemmwirkung auf das Trypsin als

seine wichtigste Funktion.

Es ist auch schon darauf hingewiesen worden, dass bei der experimentellen P.nach Angaben von FORELL und DOBOVICNIK durch Trasylolgaben die anfänglich vermehrte Trypsinbildung in der Drüse verringert und vorzeitige Aktivierung des Trypsins im Pankreas verhindert wird. Diese Ergebnisse wurden später von CREUTZFELDT,SÖLING und KETTERER 1963 nicht bestätigt und auch RICHTERICH sagt im gleichen Jahr, dass „es bisher nie gelungen ist, freies Trypsin im Pankreasgewebe nachzuweisen, noch eine Digestion intakter Pankreaszellen durch Trypsin zu demonstrieren. Der Begriff der „tryptischen Pankreatitis" solle daher heute fallengelassen werden. Auch nach SCHÖN,HEINKEL und HENNING 1963 spielt aktiviertes Trypsin keine Rolle bei der Entstehung der akuten P. HAVERBACK und Mitarb. fanden im Pankreassaft des Menschen auch nach Zusatz von Calciumsalzen keine Spontanaktivierung des Trypsinogens. Im Homogenat des P. kommt es jedoch zu teilweiser Aktivierung anderer Zymogene, wie der Vorstufen von Kallikrein. Im nekrotischen Pankreas konnte kein freies bezw. aktives Trypsin gefunden werden, doch ein Absinken des Trypsinogengehaltes (SCHÖN u.HENNING, TRAUTSCHOLD,WERLE und SEBENING). Es wurde daneben eine caseinolytische Aktivität (die sog.Spontanaktivität) nachgewiesen, die durch Trasylol selbst nicht gehemmt wird, deren Zunahme aber im Verlauf der Autolyse durch Trypsininhibitoren gebremst wird (SCHÖN und Mitarb.,TRAUTSCHOLD, NAGEL und Mitarb.)

Nach Versuchen von HAENDLE, TRAUTSCHOLD und WERLE konnte bei der Autolyse von menschlichem und tierischem Pankreas nach mehreren Stunden eine proteolytische Aktivität nachgewiesen werden, die durch Trasylol gehemmt wird. Diese tryptische Aktivität kann erst mehrere Stunden nach Einsetzen der Autolyse bestimmt werden, weil das freiwerdende Trypsin durch einen vorhandenen Inhibitor abgefangen wird, bis aller Inhibitor verbraucht ist. Der als Komplex

gebundene Inhibitor wird dann von überschüssigem Trypsin zerstört und gibt dann weiteres Trypsin frei.

Weshalb Trypsin in messbarer Menge im Pankreas nicht nachzuweisen ist, hat mehrere Ursachen : mit größter Wahrscheinlichkeit wird aktives Trypsin direkt nach seiner Entstehung durch einen im Pankreasgewebe vorhandenen Inhibitor gebunden. Sodann ist anzunehmen, dass die Fermentmengen sehr gering sind und sich mit den bis jetzt üblichen Methoden nicht nachweisen lassen .

Es genügen offenbar geringste Mengen von aktiviertem Trypsin, die, wie oben gesagt, sich dem chemischen Nachweis entziehen, um organische Schäden auszulösen (GRÖZINGER). Wenn es nicht Trypsin selbst ist, das die Nekrosen auslöst, so könnte es sich dabei um die von NAGEL und Mitarb. beschriebene „proteolytische Restaktivität" handeln, die durch Trasylol beeinflusst wird.

Nach WANKE und GRÖZINGER steigen bei Verminderung des „proteolytischen Potentials" in der Drüse die proteolytischen Enzyme im Blut an. Sie können nur mikroskopisch nachweisbare chemische Nekrosen an Leber und Niere, aber auch an Herzmuskel und Schleimhaut der Gallenblase verursachen.

Als Angriffspunkt des Trasylols in diesem Bereich kann seine Hemmung der Aktivierung proteolytischer Enzyme wie z.B. der Enzyme der Spontanaktivität gelten.

Ein weiterer Ansatzpunkt für Trasylol wirkt sich so aus, dass nach SCHULTIS und RICK der Drüseninhibitor die Sekretionsmenge der Bauchspeicheldrüse herabgesetzt und dadurch die Trypsinmenge vermindert. SCHÖNBACH und Mitarb. fanden, dass unter diesen Bedingungen zuerst die Konzentration des Trypsins und der übrigen Fermente sinkt und dass dann ebenfalls die Sekretmenge abnimmt. FORELL und Mitarb. konnten allerdings diese letzteren Ergebnisse nicht bestätigen.

Von besonderer Wichtigkeit für die Verhältnisse bei der Pankreatitis scheint die Beobachtung von HAVERBACK und Mitarb.(1962) zu sein. Sie fanden in einer Globulinfraktion des Serums ein Glyko-

protein, das Trypsin und Chymotrypsin so zu binden vermag, dass es vor den Inhibitoren des Plasmas geschützt ist. Nach KATZ , SILVERSTEIN und KOBOLD kann aber Trasylol derart gebundenes Trypsin hemmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen,„ dass es nicht gerechtfertigt erscheint, eine Beteiligung des Trypsins am Geschehen der Pankreatitis völlig abzulehnen " (TRAUTSCHOLD und Mitarb.1966), wie das CREUTZFELDT 1963 und 1965 und RICHTERICH 1964 getan haben. Das Trypsin kommt heute noch als einziger Aktivator der übrigen Zymogene des Pankreas in Betracht. Die Autoren denken in diesem Zusammenhang an die Wirkung von aktiviertem Trypsin im zellulären Mikrobereich bei der Einleitung der autolytischen Vorgänge. Warum dieses aktive Trypsin bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, wurde weiter oben schon diskutiert. (S.42)

G. Klinische Behandlung mit Trasylol bei der akuten und chronischen Pankreatitis

Über die ersten klinischen Erfolge bei der Behandlung der akuten Pankreatitis mit Trasylol hat E.K. FREY selbst auf dem Therapiekongress 1953 berichtet. Es handelte sich dabei um 3 Schwerkranke, die mit Hilfe von tägl. Trasylolgaben in Höhe von durchschnittlich 12 500 Einheiten geheilt wurden.

1958 berichteten WERLE, TAUBER, HARTENBACH und FORELL über die Behandlung von 16 Kranken mit schwerer Pankreatitis bezw. Pankreasnekrose mit Hilfe des Rinderinhibitors. Davon verstarben 2 desolate Fälle 12 Stunden nach der Operation am Kreislaufkollaps, die übrigen Kranken wurden rasch gesund. Die verwendeten Trasyloldosen betrugen 15 000 KIE in den ersten Tagen und wurden später reduziert.

BEDACHT hat 1958 und 1960 seine Erfahrungen mit der Trasylolbehandlung bekanntgegeben und auf die Bereicherung der Pankreatitistherapie durch den neuartigen Inhibitor hingewiesen. Von 29 Kranken mit nekrotisierender Pankreasnekrose, die von 1946 bis 1956 ohne Trasylol in der üblichen Weise behandelt wurden, starben 14 (Mortalität 48,3 %), von 21 Patienten, die von 1956 bis 1959 wegen der gleichen Erkrankung mit Trasylolzusatz in Behandlung kamen, starben nur 4 (Mortalität 15,4 %). 3 der Verstorbenen waren über 70 Jahre alt,sie starben am 11.-20.Tag nach Beginn der Erkrankung und stets einige Tage nach Absetzen des Trasylols. Trasylol wurde von BEDACHT auch bei postoperativer und traumatischer P., bei chron.Pankreasentzündung mit akutem Schub, prophylaktisch bei Pankreasoperationen, nach Cholecystektomien und Magenresektionen, bei denen eine Pankreasbeteiligung mit im Spiel war, mit sehr gutem Erfolg verwandt.

FORELL hatte 1959 zusammen mit DOBOVICNIK beobachtet, daß bei der experimentellen Pankreatitis mit Pankreasnekrose durch Gaben des Fermentinhibitors das entzündliche Ödem in der Drüse und die Exsudation in den Bauchraum wesentlich herabgesetzt wurde. „Zugleich wurde die anfänglich vermehrte Trypsinbildung verringert und die vorzeitige Aktivierung des Trypsins im Pankreas verhindert". FORELL berichtete gleichzeitig von der Heilung einer schweren Pankreasnekrose mit Hilfe von tgl. Gaben von Trasylol als Dauertropf mit durchschnittlich 10 000 Einheiten. Nach Absetzen des Inaktivators kam es zu einem Rückfall,der mit neuerlichen Gaben des Mittels sich sehr gut beeinflussen liess.

1960 gab GÜLZOW die Heilung von 6 Fällen mit schwerer Pankreatitis bekannt, die mit Trasylol geheilt wurden. LIESER von 3 Fällen, WEISS,HOLLENDER und ADLOFF von 15 Fällen, CALVET von 3 Fällen.

Weitere Heilungen schwerer Pankreaserkrankungen mit Hilfe des T.wurden im gleichen Jahr berichtet von SCHWARZBAUER (1 Fall), ORBACH (18 Fälle), VOGEL (Zahl der Fälle nicht genannt) und JIRZIK (10 Fälle). Aus der Giessener Klinik gab KERSTAN 1960 die Ergebnisse der Inhibitorbehandlung bekannt. Dort waren 20 Kranke mit schwerer Pankreatitis mit Trasylol behandelt worden. Davon starben 3, was einer Mortalität von 15,0 % entspricht. Bei der damals üblichen rein konservativen Behandlung ohne Drüseninhibitor waren von 1951 bis 1958 58 Fälle behandelt worden, davon sind 18 verstorben. Das entspricht einer Mortalität von 31,0 %. Zusammenfassend stellt der Autor fest, dass die Behandlung mit einem Inaktivator bessere Ergebnisse als die übliche konservative Behandlung ohne Inaktivator zeigt, die Mortalität konnte von 31 % auf 15 % gesenkt werden.

Einen ersten größeren Überblick über die bisher erreichten Erfolge gaben 1960 ASANG in mehreren Arbeiten und dann ASANG und MAURER.

ASANG selbst hat in diesem Jahr über die Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zusammenfassend berichtet, neue Behandlungsrichtlinien aufgestellt, Dosierungsvorschriften für die Trasylolbehandlung gegeben und abschließend festgestellt:„ dass die Behandlung mit dem Kallikrein- und Trypsininhibitor allen bisher angewandten therapeutischen Massnahmen weit überlegen ist. Die Methode ist einfach, die Wirksamkeit gesichert". Als besonders bemerkenswert wird die Tatsache angeführt, dass es mit dem Hemmkörper gelingt, auch die Komplikationen der schweren akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung zu beherrschen, die vorher 50 % aller Todesfälle verursacht haben.

MAURER und ASANG berichten 1960 über die Behandlung von 139 Kranken mit Pankreaserkrankungen, die in 18 Monaten mit Trasylol behandelt wurden. Trasylol wird von ihnen nicht nur zur Behandlung der seltenen akuten Pankreasnekrose verwandt, sondern auch bei der Behandlung der „gewöhnlichen" Pankreatitis. Dann wird es verwendet bei der Prophylaxe dieser Erkrankungen bei bezw. nach Operationen im Oberbauch (Cholecystektomie, Magenresektion , Milzexstirpation) und am Pankreas selbst. Die Autoren schlagen ein chirurgisches Vorgehen bei der akuten Pankreasnekrose vor, indem sie nach dem Abklingen des akuten Krankheitsstadiums unter dem Schutz des Fermentinaktivators eine operative Pankreasrevision durchführen um nekrotische und meist sekundär infizierte Zerfallsherde auszuräumen. Es kann auch gleichzeitig die Cholecystektomie durchgeführt werden. Wie schon früher von vielen anderen Autoren wird besonders von ihnen auf das sehr häufige Zusammentreffen von Gallensteinerkrankungen und Pankreasschädigungen hingewiesen, sodaß in allen Fällen einer überstandenen Pankreatitis eine spätere Revision der Gallenblase und Gallenwege mit dem Ziele der Steinentfernung für notwendig erachtet wird. Für die Behandlung der akuten Pankreasnekrose wird als notwendig angesehen, daß so frühzeitig wie möglich ein hoher Trasylolspiegel im Blut erzielt wird, d.h. daß sehr früh sehr hohe Dosen Trasylol iv und als Tropfinfusion gegeben werden müssen. Die hohe Trasylolkonzentration im Blut soll einerseits den Kreislaufkollaps verhindern durch Inaktivierung des Kallikreins und andererseits die autodigestiven Vorgänge in der Bauchspeicheldrüse, die durch das aktivierte Trypsin unterhalten werden, unterbinden. Dieser hohe Inaktivatorspiegel im Blut muß möglichst über mehrere Tage erhalten bleiben durch Tropfinfusion usw. Dazu werden Leberschutzinfusionen verabreicht, um einer Leberzellschädigung vorzubeugen. Dem Infus zur Leberbehandlung wird ebenfalls Trasylol beigefügt. Auf die sonstigen Behandlungsgrundsätze wird weiter unten eingegangen.

Ein chirurgisches Eingreifen im akuten Stadium der Pankreasnekrose wird genau wie früher abgelehnt. Wurde eine Laparatomie gemacht, weil die Diagnose so nicht geklärt werden konnte, dann soll der Eingriff, wenn das Vorliegen einer Pankreasnekrose festgestellt wurde, so rasch wie möglich beendet werden, wenn das Exsudat aus der Bauchhöhle abgesaugt und allenfalls die Bursa omentalis drainiert ist. Wegen der Rezidivgefahr muss nach Abklingen der akuten Erkrankung eine längerdauernde konsequente Trasylolbehandlung durchgeführt werden. Unter dem Schutze des Fermentinaktivators können 2 - 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung Sequester ausgeräumt werden.

Als Fortschritte in der Behandlung der Pankreaserkrankungen mit dem Drüseninhibitor werden übereinstimmend von fast allen Autoren angegeben:

1. Verhältnismässig rascher und auffälliger Eintritt der Schmerzfreiheit
2. Gute Beeinflussung des früher schwer beherrschbaren Schocks und Kreislaufkollapses
3. Bei frühzeitiger und hoher Gabe des Drüseninhibitors Verhinderung der Nekrosen im P.
4. Möglichkeit zu verhältnismässig gefahrlosen Probelaparatomien im Bauchraum bei unklaren Fällen unter Trasylolschutz
5. Besserung der Ergebnisse bei Operationen, die mit besonderer Gefährdung des Pankreas einhergehen z.B. Gallensteinoperationen und sonstige Operationen an Gallenblase und Gallenwegen, Magenresektionen, Milzexstirpation und vor allem bei Operationen am Pankreas selbst, wenn vor, während und nach der Operation Trasylol in entsprechender Menge gegeben wird.

Aus dem Ausland bestätigten 1961 DUPREZ,LIVINE und LAMBILLIOTE die in Deutschland erreichten guten Ergebnisse. Sie berichten aus Brüssel von 6 Fällen schwerer P., von denen 5 mit Hilfe des Trasylol geheilt wurden. 1 Patient verstarb.

Im gleichen Jahr berichtet ROSSETTI aus Basel aus der Klinik von NISSEN, bis zur Berichterstattung über ungefähr 50 Kranke mit Pankreaserkrankungen, die mit Trasylol behandelt wurden. Er sagt,

dass ein abschliessendes Urteil nicht möglich sei, ferner „dass wir seit der systematischen Anwendung von Trasylol keinen Patienten mehr an akuter Pankreasnekrose verloren haben". Die große Bedeutung des Fermentinhibitors sieht R. in der Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe bei allen mit Pankreatitisgefahr einhergehenden Operationen. Es wird unter Trasylolschutz operiert. Die Hemmkörpertherapie mildere den Kreislaufkollaps usw.

Im Zeitraum von 1960 bis Ende 1962 gab KYRLE aus Wien in 2 Arbeiten gute Ergebnisse bekannt. In einer ersten Mitteilung berichtet er von einer Gesamtmortalität von 12,9 %. Trasylol wurde in einem schweren Fall in einer Tagesdosis bis 28 000 KIE mit Erfolg gegeben, anschliessend in fallender Menge. Der gleiche Autor verlor im Zeitraum von 1959 bis 1961 von 17 Erkrankten mit schwerer P. 5 . Die Verstorbenen waren verhältnismässig alt, boten ein schwerkrankes Bild und hatten z.T.zu Beginn der Erkrankung niedrige Dosen T. erhalten. Die anfänglichen Dosen betrugen 6 - 10 000, bei Steigerung der Tagesdosis auf 40 - 60 000 KIE besserten sich die Ergebnisse.

Aus Frankreich berichten im gleichen Zeitraum über die Ergebnisse der „ Antienzymbehandlung" BERTRAND, GIRARD und BEL (12 Fälle schwerer P. mit einer Mortalität von 6 %), VACHON und Mitarb.(5 Fälle, kein Todesfall), ferner BRETTE, THIVOLET und TISSOT (5 Fälle, kein Todesfall). Verwendet wurde Trasylol, in einigen Fällen auch das französische Präparat Iniprol. Die Schwere des Krankheitsbildes wurde z.T. nach den Amylasewerten im Blut und Urin beurteilt. Auffällig war bei fast allen Kranken ein rascher Eintritt der Schmerzfreiheit, eine Besserung des klinischen Bildes und ein Absinken der Blut- und Urinamylasewerte. Eine typische Verlaufskurve zeigt Abb. 8 nach BERTRAND und Mitarb.

Zu ähnlich günstigen Ergebnissen kamen in Frankreich DEVIC, MONTEL und LAROYENNE, ebenso GIRARD und Mitarb., FELIX,CANAL u.DUMAS, MICHEL, DUBOIS u.Mitarb. an einem allerdings kleinen Patientengut.

132

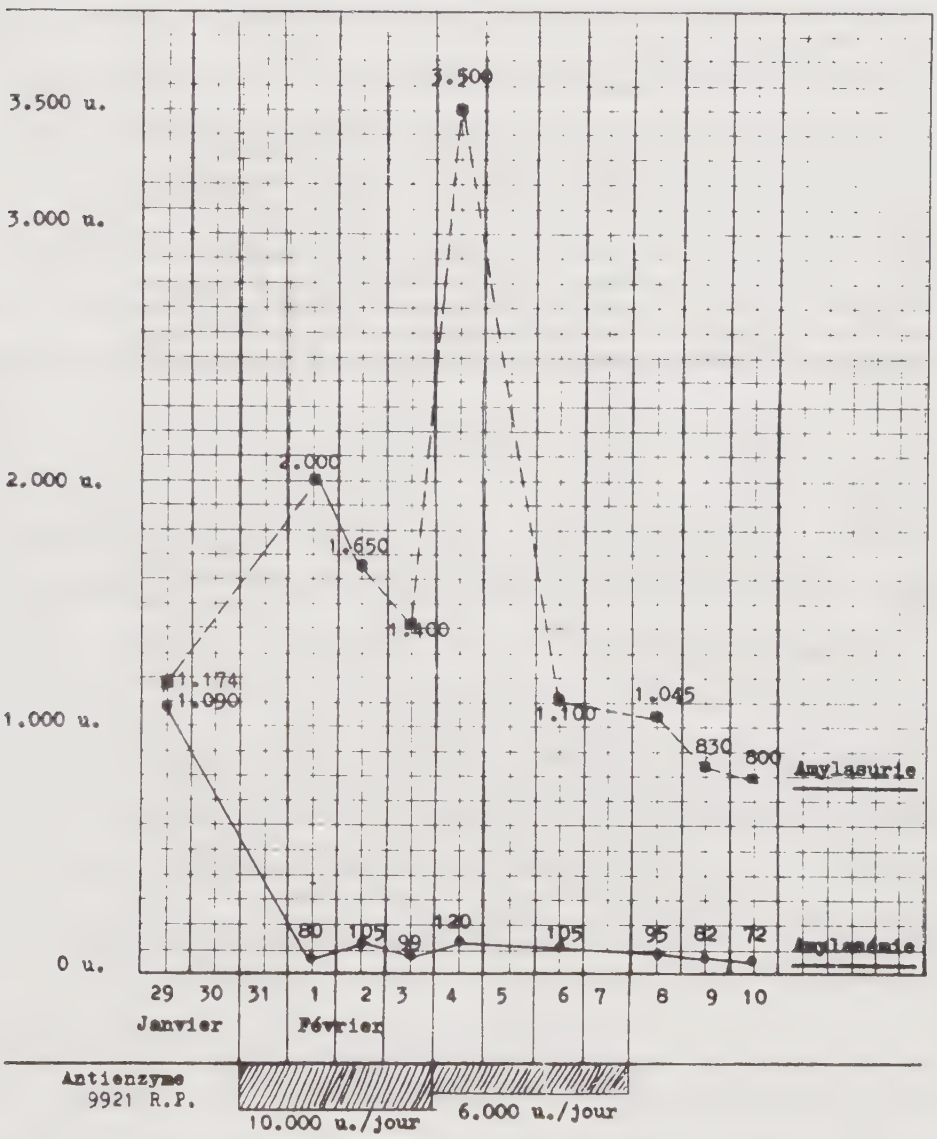

FIG. 2. — Courbes d'amylasémie et amylasurie. Observation Bo...

Abb.8

Nach BERTRAND, GIRARD, BEL, POUYET et LOMBARD -PLATET: Le traitement des pancréatites aiguës par les antiencymes. Lyon méd. 207, 1205-1220 (1962)

Von deutschen Autoren gibt ORBACH 1961 in einer zweiten Publikation die Behandlung von 50 Fällen akuter P. mit Inhibitorbehandlung bekannt (10 Kranke mit leichter Begleitpankreatitis, 18 Patienten mit ausgeprägtem klinischen, 22 Patienten mit schwerstem klinischen Bild). Die ersten 17 Fälle wurden mit Maximaldosen bis 14 000 KIE tgl. behandelt, dabei starben 5 Kranke. Später wurden Dosen bis 90 000 KIE am Tage gegeben, dabei verstarb kein Patient. ORBACH sagt, „dass die therapeutische Anwendungsmöglichkeit des Kallikrein-Inaktivators den entscheidenden Fortschritt der letzten drei Jahrzehnte in der Behandlung der akuten P. darstellt" .

BALG und LIESER hatten bei einer Behandlung von 48 Kranken mit einer Pankreatitis, 6 Kranken mit einer Pankreasnekrose bei einer Dosierung von 5 - 40 000 KIE am Tage 3 Todesfälle.

GRIESSMANN behandelte 59 Patienten mit T. Er hatte eine durchschnittliche Mortalität von 10 %. Genauere Angaben fehlen. Er berichtet, dass bis zu seinem Bericht 644 Fälle mit T. behandelt wurden mit einer Gesamtmortalität von ca. 10 % .

OTTE hatte 1961 bei der Behandlung von 5 Kranken eine Mortalität von 0 %. Schlechtere Ergebnisse hatten CRAMER und SEELIGER. Sie behandelten von 1953 bis 1959 102 Kranke in der üblichen Weise mit einer Mortalität von 16,3 %, im Zeitraum des Jahre 1960 wurden 30 Patienten mit schwerster akuter P. aufgenommen, davon verstarben 7 (= 23,3 %). Trasylol wurde dabei bis zu 10 000 E. tgl. gegeben. Es handelte sich z.T. um totale Pankreasnekrosen. Das Mittel wurde z.T. auch wahrscheinlich zu spät gegeben.

MAURER gab bei 460 Oberbauchoperationen 146 Mal Trasylol intra- und postoperativ. Von 12 akuten Pankreatitiden verstarben 2 . Die hochdosierte Trasyloltherapie konnte erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bei den Verstorbenen begonnen werden. Die Tagesdosen betrugen zwischen 10 - 60 000 Einheiten.

KRÜGER empfiehlt hohe Trasyloldosen, frühzeitige Anwendung des

Mittels und Dauertropfinfusion. Er verlor dabei von 10 Patienten keinen.

BUMM und WELTE hatten bei 12 schweren Pankreatitiden, die aktiv-konservativ behandelt worden waren, eine Mortalität von 25 %, bei 26 weiteren schweren Fällen konnte die Mortalität mit Hilfe des Fermentinhibitors auf 19 % gesenkt werden.

1962 gaben E.K. FREY selbst, FORELL und GODT einen Überblick und Rückblick auf das Erreichte.

FREY betont, dass T. sehr frühzeitig und in Dosen bis 100 000 E am Tage gegeben werden muss, „dass es das schon in der Drüse, also am falschen Ort, aktivierte Trypsin sicher beschlagnahmt, und es muss so frühzeitig zugeführt werden, dass eine totale Nekrose des P. verhindert wird." Er betont seine Wichtigkeit für die Prophylaxe von Pankreas-Schädigungen leichteren Grades, seine Bewährung bei Sekundäroperationen an Gallenblase und Gallenwegen und nach überstandener Pankreatitis zur Sequesterausräumung, Cystenspaltung usw.

FORELL hat im gleichen Jahr grundsätzlich zu dem Problem der Pankreatitis und Pankreatitistherapie Stellung genommen. Er schildert das klinische Bild der akuten P. und weist insbesondere daraufhin, dass die vielfach beliebte Bestimmung der Blutamylase für eine Pankreatitis nicht spezifisch ist. Er zeigt ferner die Schwierigkeit bei der Erkennung der sehr häufigen chronischen Pankreatitis, die nach seiner Ansicht im Gegensatz zu SARLES aus einer akuten P. hervorgehen kann. Schliesslich gibt er genaue Angaben über die unspezifische Behandlung und empfiehlt für die akute tryptische Pankreatitis die Anwendung von Trasylol fortlaufend in hohen Dosen. Abb. 9 zeigt nach FORELL die Trypsinhemmwirkung, den Trasylolgehalt und die Höhe der Amylase im Blut während einer Infusion

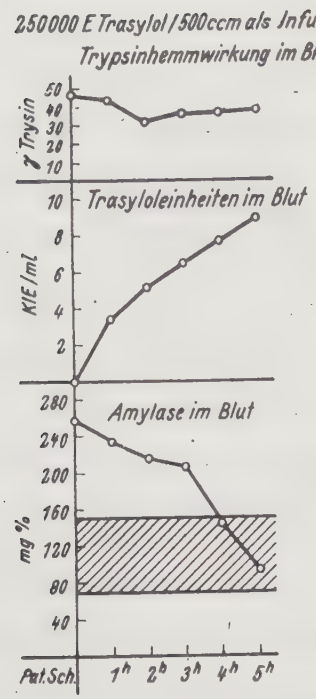

Abb. 9. Verhalten der Trypsinhemmwirkung, des Trasylol-Gehaltes und der Amylase im Blut während einer Infusion über 5 Stunden, bei der jede Stunde 50 000 E. Trasylol in 100 ml Lävuloselösung einströmten.

Schliesslich gab GODT 1962 eine Zusammenfassung der eigenen Fälle und der Fälle der Literatur. Von 1959 bis 1962 wurden 33 Patienten mit T. behandelt (davon 22 operiert). Es traten 4 Todesfälle ein (12 %), bei 26 Patienten, die ohne Trasylol behandelt wurden, und den gleichen Krankheitsgruppen angehörten, traten 4 Todesfälle ein (15,4 %).

Aus dem Schrifttum wurde folgende Statistik aufgestellt:

Tab. 1 nach GODT

Tabelle 1 Mortalität aller Fälle aus dem Schrifttum und der eigenen Fälle.

	akute Pankreas-erkrankungen	Todesfälle	%	übrige Pankreas-erkrankungen	Todesfälle	%
Schrifttum-Fälle	341	41	12	142	0	0
eigene Fälle	33	4	12	26	1+(1)	3,8

Im Jahre 1963 berichtet erstmals aus den nordischen Ländern AANESEN aus Norwegen über die akute P. und ihre Behandlung mit einem Trypsininaktivator. Es handelte sich um 7 schwere und 4 leichtere Fälle von akuter P., die Trasylol erhielten. Sämtliche Patienten wurden innerhalb eines Tages schmerzfrei, der Allgemeinzustand besserte sich „hurtig" und die Übelkeit verschwand. Bei einer Patientin wurde das Mittel im Laufe der Behandlung abgesetzt, worauf eine Verschlimmerung eintrat. Diese verschwand nach Wiedereinsetzen des Inhibitors. Komplikationen wurden nicht beobachtet. Sämtliche Patienten genasen. Der Autor spricht dem T. für die Behandlung der akuten P. einen „hohen Wert" zu.

Aus Frankreich gaben verschiedene Autoren abweichende Ergebnisse bekannt. Sie verwandten z.T. Trasylol oder die französischen Präparate Iniprol und Zymofren. A. BERNARD hat in seiner Monographie seine Ergebnisse zusammengefasst und auf die der Lyoner Schule hingewiesen. Er selbst sah bei 12 Kranken mit schwerer P. nur 2 Todesfälle, das entspricht einer Mortalität von 6 Prozent. MOUKTAR und Mitarb., GIRARD und BEL u.a., DUPREZ und FLAMAND hatten weniger gute Ergebnisse. LEMERCIER, der über 37 Kranke berichtet, hatte eine Mortalität von 32 %. Das schlechte Ergebnis rührt davon her, dass von den 12 Kranken, die zum Exitus kamen, 9 im akuten Schock sehr rasch verstarben. CAMATTE und SARLES berichteten ebenfalls aus Frankreich über die Therapieergebnisse von 75 Patienten mit einer akuten P., von denen 40 in der herkömmlichen Weise, die übrigen 33 mit Antienzymen zusätzlich behandelt wurden. Es wurde Zymofren in der Dosierung von 35-60 000 E tgl oder Iniprol 1-4 Mill E tgl gegeben. Im Schock wurde Hydrocortison verordnet. Die Inhibitorbehandlung betrug durchschnittlich 6 - 19 Tage. Von den 28 Kranken, die kein Antienzym erhalten hatten, starben 12 (Mortalität 30 %), von den mit dem Inhibitor behandelten 25 Kranken starben 7 (28 %). Die Autoren glauben, dass das bessere Ergebnis der zweiten Gruppe durch die Behandlung mit dem Fermentpräparat erreicht wurde.

Erstmals aus Italien wurden von CIUFFINI und CALDERAZZO über die Antienzymbehandlung Ergebnisse bekanntgegeben. Die Autoren gaben bei 5 Patienten Trasylol in Dosen bis 50 000 E tgl und hatten dabei keinen Todesfall.

In der angelsächsischen Welt kam der Fermentinhibitor verhältnismässig spät und zögernd zur Anwendung. 1963 berichtet NARDI aus Boston in einer Übersicht über die derzeitige Behandlung der Pankreatitis zum ersten Mal über die neue Behandlung. Bei 60 Patienten wurde der Inhibitor iv gegeben. Der klinische Eindruck war, dass er bei einigen Patienten „überaus wirksam " war. Bei einem Doppelblindversuch mit 22 Patienten zeigte sich jedoch statistisch keine Überlegenheit des Mittels.

In Deutschland hatten vor 1963 ASANG, ASANG und MAURER schon mehrmals ihre Ergebnisse bei der Behandlung eines großen Patientengutes bekanntgegeben. In diesem Jahr gab ASANG bei 195 Fällen von drohender Pankreasnekrose eine Mortalität von 10,8 % an. Es wurden ferner 244 Kranke mit Begleit-, postoperativer und chronisch-rezidivierender P. behandelt. Bei 178 Kranken wurde intra- und postoperativ Inaktivator zum Schutz gegeben. Der Verfasser weist wie früher schon darauf hin, dass es immer Fälle gibt und geben wird, bei denen die Trypsininaktivierung nichts mehr nützt, wenn durch die Trypsis im Pankreas bereits irreversible Schädigungen eingetreten sind, die die schweren und hochakuten Fälle darstellen und bei denen die Behandlung zu spät kommt. Solche Fälle sind sicher oft die Grundlage und Ursache schlechter Behandlungsergebnisse. ASANG sagt, dass bei der Pankreasapoplexie die hämorrhagische Nekrose der Bauchspeicheldrüse „nach wie vor beinahe unbeeinflussbar" abläuft. Er tritt demnach, wie früher, für möglichst frühzeitige Behandlung mit großen Dosen Inaktivator ein und er rühmt, wie früher, die Einfachheit und Zielsicherheit der Methode.

HIBBE verlor von 14 mit Trasylol behandelten Patienten 3 an einer schweren akuten Pankreasnekrose und hatte dadurch eine verhältnismässig hohe Mortalitätsziffer von 21,4 %. Auf die Gründe

wurde weiter oben bei ASANG schon hingewiesen. Im gleichen Rahmen liegen die Ergebnisse von LILL.

GEISTHÖVEL, der über nach der Schwangerschaft auftretende Pankreatitis berichtet, hatte sehr gute Ergebnisse mit T. Eine etwas höhere Mortalitätsrate hatte bei 11 Kranken ROLLE (9 %).

1964 gab LUND aus Dänemark in dem Bericht über das Erlanger Pankreassymposion (24.5.-26.5.1963) seine Ergebnisse an, die er als Beauftragter der Gastroenterologischen Gesellschaft bei der Behandlung der Pankreatitis in verschiedenen Zeiträumen und mit verschiedenen Behandlungsrichtlinien erreicht hatte. Von 1944 - 1955 wurden 43 Patienten traditionell mit Antibiotica, Diät, Wasser- und Elektrolyttherapie behandelt. Die Mortalität in dieser Gruppe betrug 42 %. Von 1958 bis 1960 bekamen 24 Kranke ausser der üblichen Behandlung noch Probanthin. Es starben dabei 8 Kranke (33 %). In den Jahren 1961 und 1962 erhielten 26 Patienten Trasylol zusätzlich. Von dieser Gruppe verstarben 2 Kranke (8 %). Die Verstorbenen waren beide sehr alt (81 und 77 Jahre), beide hatten eine schwere hämorrhagische P. und hatten vor dem Exitus normale Diastasezahlen. Diese guten Ergebnisse von LUND sind umso bemerkenswerter, weil nach Angaben des Autors die Trasylolgruppe schwieriger belastet war als die anderen Gruppen. LUND sagt zusammenfassend:„Wir sind deshalb überzeugt, dass wir mit Trasylol ein Pharmakon bekommen haben, das ausserordentlich wertvoll in der Therapie gegen akute P. ist".

BUMM, der auf der gleichen Tagung über seine Erfahrungen berichtete, hatte keine so günstigen Ergebnisse. Er hatte bei der akuten, autodigestiv-tryptischen P. bei 51 Fällen, die ohne T. behandelt wurden, 9 Todesfälle, mit Trasylol bei 63 Kranken ebenfalls 9 Todesfälle (Mortalität 17,6 % : 14,2 %). Bei konservativer Behandlung allein betrug ohne Trasylol bei 45 Kranken die Mortalität 11,1 %, bei 49 mit T. behandelten Kranken 6,1 %.

Von deutschen und schweizer Autoren hatten in diesem Jahr eine Mortalität unter 10 % MAURER in Basel (4,9 %). GRÖZINGER und BODEM

(8,5 %) und EISERMANN (8 %). Etwas weniger gute Erfolge hatten KYRLE, NOCKEMANN und HAIM (11-14,4%). SAILER und ECKE gaben aus der Chirurg.Klinik in Giessen eine 10-Jahresübersicht mit einem Bericht über 52 Kranke, von denen 11 verstarben, was einer Mortalität von 21,o % entspricht. Dieses Ergebnis, das wesentlich schlechter ist als die oben mitgeteilten, magdadurch zustandegekommen sein, dass nur schwere Fälle erfasst wurden, dass eine große Anzahl von Kranken moribund eingeliefert wurde und auf keine Therapie mehr ansprach usw. Auffällig war bei den Autoren, dass in der Gruppe der Frühoperierten die Mortalität durch Trasylolbehandlung signifikant absank.

GIARDIELLO und PENNINO aus Neapel verloren von 5 mit Antienzymen behandelten Patienten keinen.

COSTAMAILLERE und Mitarb. in Santiago verwendeten bei 42 Patienten mit akuter Pankreasentzündung Trasylol und hatten dabei 4 Todesfälle. (12 %).

Aus Amerika gaben NUGENT und Mitarb. Anfang 1964 ihre Stellungnahme zur Enzymhemmkörperbehandlung folgendermassen an:„Die Verwendung der Enzymhemmkörper ist immer noch im Versuchsstadium. Es fehlen noch mehr Experimente und Beobachtungen um die Wirksamkeit des Mittels zu beweisen. Die Beurteilung der Erfolge ist besonders schwierig, weil kaum ein Forscher mehr als eine Handvoll Fälle vorweisen kann". Die Autoren behandelten 16 Kranke mit postoperativer oder „spontaner" P. mit T. in Gaben bis 200 000 E tgl. Von den 3 verstorbenen Patienten starb einer im akuten Schock und am Nierenversagen. Rechnet man die 3 Todesfälle als durch die P. verursacht, dann kommt man auf eine Mortalität von 18 %. KAZMERS in Michigan gab bei 12 Kranken mit akuter P. Trasylol und verlor dabei einen Patienten (12,5 %). Der Autor bezeichnet seine Ergebnisse als zufriedenstellend.

Ende 1964 gab HEINKEL anlässlich der zweiten Aussprache in Leonberg eine Zusammenstellung der Behandlungserfolge bei akuter Pankreatitis mit und ohne Trasylol, ferner eine Sammelstatistik der bis zum Frühjahr 1964 auswertbaren Publikationen über das gleiche Thema. Beide sind im Original in Abb. 8 und Abb. 9 wiedergegeben.

Behandlungserfolg bei akuter Pankreatitis

Mortalität	ohne	mit Trasylol
SARLES:	29 % (31)	28 % (30)
LUND:	42 % (43)	8 % (26)
BUMM:	17,6 % (51)	14 % (63)
konservativ	11 % (45)	6 % (49)
ASANG:	-	11 % (195)
AANESEN:	27 % (11)	0 % (11)

Abb.

Abb. 8. Behandlungserfolge bei akuter Pankreatitis ohne und mit Trasylol ( ) = Zahl der behandelten Fälle. % = Mortalität

Behandlung	Fallzahl	Mortalität	(Grenzwerte) (Gruppen>15)
ohne Trasylol			
konservativ	698	139 = 20 %	(1,4 % - 51 %)
chirurgisch	258	103 = 40 %	(26 % - 51 %)
mit Trasylol			
konservativ	723	67 = 9,5 %	(5 % - 24 %)
chirurgisch	80	14 =17,5 %	-

Abb.

Abb. 9. Sammelstatistisch auswertbare Publikationen bis Frühjahr 1964 über Behandlungserfolge bei akuter Pankreatitis mit und ohne Trasylol. ( ) = niedrigste und größte beschriebene Mortalität bei Untersuchungsreihen an mehr als 15 Fällen

Der Autor weist daraufhin, dass die Ergebniszahlen der einzelnen Autoren, gemessen an der Mortalitätsrate recht verschieden sind. Bei den meisten Autoren lässt sich unter der Trasylolbehandlung ein besseres Ergebnis nachweisen. SARLES hat nur Ergebnisse über schwere Fälle und die operativ gesichert waren, veröffentlicht. Bei der Sammelstatistik ist die Verbesserung der Therapieergebnisse mit dem Fermentinhibitor auf jeden Fall evident.

Die bis jetzt angeführten Ergebnisse stammen fast ausnahmslos aus chirurgischen Abteilungen.

Aus internistischer Sicht haben zur Behandlung der Pankreaserkrankungen in diesem Zeitraum besonders FORELL, HEINKEL,DIESFELD u.a. Stellung genommen.

FORELL hat 1962, 1963 und 1964 zum Problem der Pankreatitis und ihrer Behandlung, ferner zur Behandlung der Pankreasnekrose und der chron. P. seine Anschauung dargelegt. Von ihm und HEINKEL ist besonders auf die Schwierigkeit der Diagnosestellung hingewiesen worden, dass die akute und auch schwere Form der P. oft symptomarm verläuft, dass diese Form sich hinter anderen klinischen Krankheitsbildern (Ulcus duodeni, Ileus, Gallenerkrankungen usw.) verbirgt, dass eindeutige klinische und Laboratoriumsbefunde im Beginn und oft auch im weiteren Verlauf fehlen. FORELL wies auf die Fehlbewertung erhöht gefundener Amylasewerte im Blut hin und auf die Schwierigkeit der Erkennung einer chronischen Pankreatitis. Er gab eine vielbeachtete Einteilung der akuten P. in drei verschiedene Formen, um den Schweregrad richtig einzuschätzen und eine bewegliche Therapie durchzuführen.

Bei der leichten Form finden sich die typischen Oberbauchschmerzen mit Übelkeit, Druckschmerz und subfebrilen Temperaturen. Im Blut: Leucocytose bis 10 000 und Amylaseerhöhung. Im Harn: Amylasevermehrung.

Bei der mittelschweren Pankreatitis bestehen starke, meist

in den Rücken ausstrahlende Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, auffallend gerötetes Gesicht. Im Blut findet sich eine Leucocytose bis zu 20 000, Amylaseerhöhung und oft eine Hyperglykämie. Im Harn: Amylasurie.

Bei der schwersten Form bestehen heftigste Oberbauchschmerzen, starkes Erbrechen, Meteorismus, peritoneale Reizung und zunehmende Darmlähmung. Manchmal findet sich links ein Pleuraerguß. Besonders auffällig ist ein schweres Schocksyndrom mit Kollaps. Die Leucocyten im Blut sind oft über 20 000vermehrt, die Blutsenkung ist erheblich beschleunigt. Dazu kommt eine Hyperglykämie oder Hypoglykämie, Hypocalcämie, Hypoproteinämie, Elektrolyteveränderungen und eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Blut. Im Urin besteht eine Amylasevermehrung, eine Zucker- und Eiweissauscheidung.

Die Grundzüge der Behandlung sind absolute Ruhigstellung der Drüse durch O-Diät. Im Vordergrund steht die Schockbekämpfung durch Infusionen von Blut-Plasma und Salzlösungen. Wegen der Gefahr der zusätzlichen Infektionen werden Antibiotica gegeben. Zur Säurebindung im Magen und zur Schmerzlinderung werden Antacida und Spasmolytica verordnet (Amylnitrit, Papaverin, Atropin, Ganglienblocker). Von vielen Autoren wird Diamox verwendet, das die Sekretion der Drüse vermindern soll. Die Dauerabsaugung des Magens soll dem paralytischen Ileus entgegen wirken und die Freisetzung der Sekretionshormone aus dem Duodenum verhindern.

Schliesslich ist die wichtigste Massnahme die Inhibitorbehandlung.Übereinstimmend wird angegeben, dass das Fermentpräparat so früh wie möglich zu geben ist. Es soll unter Umständen schon beim Verdacht auf eine P. draussen vom prakt.Arzt gegeben werden. Es soll auch in Fällen, wo die Diagnose noch nicht geklärt ist, verabreicht werden, da es auch in hohen Dosen keinerlei Schädigung oder Nebenwirkung zeigt. Meist erfolgt die erste Gabe unverdünnt iv , dann als Infusion. Leichte Fälle erhalten über mehrere Tage 50 000 E als Infusion, in den nächsten Tagen bei Besserung des klinischen

Bildes fallende Mengen in 5 % Lävuloselösung. 10 - 30 000 E können auch langsam iv gegeben werden.

Bei mittelschweren Fällen gibt man zunächst 2 x tgl eine Infusion mit 50 000 E oder mehr einige Tage lang. Je nach klinischem Bild erfolgt dann eine Reduzierung der Dosis.

Schwerste Fälle erhalten jetzt wesentlich höhere Dosen als früher. GRÖZINGER u.a. geben oft am ersten Tag bereits bis 1 Mill Einheiten als Infusion oder im Dauertropf. Diese Dosis wird beibehalten bis sich der Zustand bessert. Dann erfolgt schrittweise Abbau der Dosis. Es ist früher schon darauf hingewiesen worden, dass bei einem Teil der Autoren schlechte Ergebnisse meist durch zu späte und zu niedrige Gaben des Inhibitors verursacht waren.

Bei der chronischen Pankreatitis haben sich die laufende Verabreichung hoher Trasyloldosen als schwer durchführbar und als nur begrenzt wirksam erwiesen.

Bei akuten Schüben einer chron. Pankreaserkrankung, bei subakutem Verlauf, bei der chronischen P., die vor allem mit dyspeptischen Beschwerden einhergeht, rät FORELL den Enzymhemmkörper 2-4 Wochen lang tgl in einer Menge von 10 - 20 000 Einheiten als Tropfinfusion in Lävulose oder Kalkscher Leberschutzinfusion zu geben. Dazu kommt eine vorsichtig aufgebaute Diät, eine differenzierte Schmerzbekämpfung ohne Morphium, die Gabe von krampflösenden Mitteln und Vagolytica, die langdauernde und hochdosierte Verabreichung von Verdauungsfermenten. Zusätzlich zu den Verdauungsfermenten werden Choleretica wie Decholin, Bilival, Temoebilin usw. verordnet. Salzsäuregaben oder ähnlich wirkende Mittel werden bei Sub- und Anacidität im akuten und subakuten Stadium nicht gegeben wegen der Gefahr der Anregung der Pankreassekretion. Sie können im späteren Verlauf eingesetzt werden.

Unterstützend wirken allgemeine und physikalische Maßnahmen wie Bettruhe, heiße Leibumschläge, Fango- und Moorpackungen, Fichtennadel- und Heublumenbäder, Bindegewebsmassage, Vermeiden zu enger Gürtel usw.

Im Jahre 1965 berichteten SKYRING, SINGER und TORNYA aus Australien zum ersten Mal über einen doppelten Blindversuch mit Trasylolbehandlung an einem allerdings verhältnismässig kleinen Material. Es wurden von 23 Erkrankungsfällen an akuter P. 11 mit Trasylol behandelt und 12 mit einem Placebo. In keiner Gruppe konnte eine bessere Wirkung durch den Enzymhemmkörper nachgewiesen werden. Die Verlaufsformen waren bei der Enzymgruppe z.T. sogar schwerer, weil hier auch schwerere Formen der Erkrankung vorlagen. In der Trasylolgruppe starben 3, in der Kontrollgruppe 2 Patienten. Für die T.-Gruppe errechnet sich eine verhältnismässig hohe Mortalitätsrate von 27,1 %.

NUGENT und ATTENDIDO behandelten in Nordamerika 19 Patienten mit schwerer akuter Pankreasnekrose neben der üblichen konservativen Behandlung zusätzlich mit 20 000 E Trasylol täglich. 4 Patienten verstarben, das entspricht einer Mortalität von 21 %. Die Autoren sprechen dem T. einen günstigen Einfluss auf Letalität und Verlauf der P.zu. Sie wiesen gleichzeitig bei experimentellen Hundeversuchen eine vasodepressorische Aktivität im Blut der Peritonealflüssigkeit bei Hunden nach, bei denen eine exp. Pankreasschädigung nach ELLIOT erzeugt worden war. Die vasopressorische Wirkung konnte durch Zugabe von T. vermindert werden. In Michigan behandelten KATZ und THAL 2 Patienten mit einer mittelschweren P. mit Dosen bis 150 000 KIE T. tgl. Keiner der Patienten verstarb.

NOCKEMANN, GRÖZINGER, BUMM und DRESSLER, ferner FUCHS teilten in diesem Jahr Ergebnisse mit. Die erreichten Mortalitätsziffern lagen im Rahmen der deutschen Autoren (7,1 - 13,9 %).

VONK in Holland hatte bei einer kleinen Gruppe von 30 Patienten eine Mortalität von 30 %. VESTAD verlor bei einer Patientengruppe von 15 Kranken 4, was einer verhältnismässig hohen Mortalität von 26,6 % entspricht.

Im Jahre 1966 sind die beiden großen Übersichten von ASANG und

GRÖZINGER bemerkenswert, ferner die große Auswertung von NODINE über 600 mit T. behandelte Patienten in Nordamerika. Auf diese Ergebnisse wird weiter unten eingegangen.

In Italien hatten in diesem Zeitraum STEFANINI und Mitarb. bei 89 Patienten und 24 Todesfällen eine Mortalität von 26 %. HANSEN, DRUBE und Mitarb. aus der Kieler Klinik verloren bei üblicher Behandlung von 69 Patienten 8 (Mortalität 11,6 %), GESTESI und FÜREDI in Ungarn von 64 behandelten Patienten 6 (Mortalität 9,35 %). PETROW und BELJAJEW in Moskau haben 70 Patienten mit T.behandelt. Sie gaben die Zahl ihrer Verstorbenen nicht bekannt, sie berichten, dass es gelang mit Hilfe des Fermentinhibitors die Operationsquote im akuten Stadium bei Schwerstkranken zu senken, ebenso die Letalität.

ASANG hatte in seiner großen Übersicht bei 253 Patienten, die z.T.mit sehr hohen Trasyloldosen behandelt wurden , eine Mortalität von 9,9 %. GRÖZINGER wertete 80 Veröffentlichungen aus dem Weltschrifttum bis Ende 1965 aus. Er kam dabei auf ein Patientengut von 3246 Kranken. Von diesen sind 298 gestorben. Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 9,2 % und er kommt damit ungefähr auf die gleichen Ergebnisse wie ASANG. Bei einem Vergleich konservativer Behandlung mit und ohne Trasylol aufgrund 9 größerer Arbeiten aus dem Jahre 1959 bis 1965 sah er ohne den Fermentinhibitor eine Mortalität von 21,5 % und mit ihm 12,5 %.

Am wichtigsten in diesem Zusammenhang erscheint die Arbeit von NODINE und GREBERMANN. Sie haben die Ergebnisse zweier Arbeitsgruppen vor der New York Academy of Sciences mitgeteilt und ein von 75 Ärzten erfasstes Untersuchungsmaterial von über 600 Patienten, die mit Trasylol behandelt worden waren, ausgewertet. Es wurde dabei festgestellt, daß hohe Trasyloldosen einen statistisch signifikant besseren Effekt haben als kleinere Dosen. Gaben über 100000 KIE tgl wirken wesentlich besser als Dosen bis zu 30 000 KIE.

Bei 449 Patienten mit einer Pankreatitis traten 63 Todesfälle ein. Das entspricht einer Mortalität von 14 %. Dazu sagen die Autoren, dass nur 1/3 der Todesfälle der Pankreatitis zur Last gelegt werden können. Sie geben weiterhin an, dass innerhalb dieser Gruppe der Verstorbenen bei 2/3 das Mittel zu spät, meist einige Stunden nur vor dem Tod oder in zu geringer Dosierung gegeben wurde. Bei den anderen 2/3 der Gesamttodesfälle war der Exitus eine Folge einer Sekundärinfektion, ferner eine Folge von Herz- Lungenkomplikationen oder anderer Systemerkrankungen. Die Autoren nehmen weiterhin an, dass nicht nur ein Teil der Todesfälle infolge der Pankreatitis sondern auch infolge der Komplikationen hätte verhütet werden können, wenn Trasylol frühzeitig und in hoher Dosierung gegeben worden wäre. Es wird mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass in den allermeisten der mit Trasylol behandelten Fälle ein sehr deutlicher protrahierter Verlauf (a significant delay) beobachtet wurde.

1967 hat der Internist GROS mitgeteilt, dass er von 24 Patienten mit akuter P. bei hoher Trasyloldosierung keinen verloren hat.

TRAPNELL, TALBOT und CAPPER gaben im gleichen Jahr einen Doppelblindversuch mit T. bekannt. 26 Patienten erhielten T. anfangs 20 000 E tgl., am folgenden Tag die gleiche Menge, dann eine fallende Menge bis zu 14 Tagen Dauer. 24 Patienten wurden Placebos gegeben. In der Trasylolgruppe betrug die Mortalität 15,4 %, in der Kontrollgruppe 12 %. Bei der mit dem Proteinaseninhibitor behandelten Gruppe war die Dauer des paralytischen Ileus, der als Beweis für die Schwere der Erkrankung angesehen wurde, nicht geringer als in der Kontrollgruppe. Serumamylase und Calcium zeigten ähnliche Befunde. Von den Autoren werden weitere Versuche mit mindestens 200 000 E T. tgl angeregt. Die in diesem Versuch verabreichten Mengen waren zweifellos zu niedrig.

Aus Frankreich geben in diesem Jahr POINOT, PALLARD, DARGENT

und Mitarb. u.a. ihre Ergebnisse bekannt. POINOT behandelte 38 Kranke mit akuter P. mit Zymofren in Dosen von 30-40 000 E tgl. Er verlor dabei 5 Kranke. Es handelte sich dabei um z.T. schwere Fälle.

PALLARD gibt an, dass durch die Behandlung mit Antienzymen und Cortikosteroiden sich die Mortalität im Laufe der letzten 20 Jahre von 60 auf 30 % gesenkt hat. Zymofren oder Iniprol werden in der üblichen Dosierung gegeben. Eine iv. Corticotherapie sollte systematisch und mit hohen Dosen durchgeführt werden. DARGENT und Mitarbeiter berichten ebenfalls von einer Senkung der Mortalität mit Hilfe der Proteinaseninhibitoren von 60 auf 25 %. Die Behandlungsergebnisse werden als gut angegeben und sie ermöglichen manchmal einen notwendigen späteren Eingriff.

Der Chirurg MÄTTIG hat die Wichtigkeit des Zeitfaktors im Ablauf der tryptischen Pankreatitis herausgestellt. Er behandelte 156 Kranke,z.T. mit schwerer und schwerster Pankreasnekrose. Er hatte demnach eine ziemlich hohe Mortalität von 27,5 %. Für den tödlichen Ausgang sind sowohl die Ausdehnung der Nekrosen wie auch der Zeitfaktor von größter Bedeutung: 7 der Verstorbenen fielen einer Frühintoxikation zum Opfer, bei 35 Erkrankten erfolgte die Behandlung zu spät.

Der Zeitfaktor ist bei der Stellung der Diagnose in den ersten Stunden der Erkrankung entscheidend, wenn sofort eine konsequente Behandlung eingeleitet wird. Bereits die Verdachtsdiagnose tryptische Pankreatitis rechtfertigt die Gabe hoher Dosen von Fermentinhibitoren. Das Intervall zwischen Beginn der Erkrankung und Beginn der Diagnostik wird als ausschlaggebend für den Nachweis pathologisch erhöhter Fermentwerte im Blut und Urin angesehen. Die typische Symptomatik einer akuten tryptischen P. ist nach MÄTTIG nur in den ersten 3 Tagen ausgebildet. Wenn das Intervall mehr als 4 Tage beträgt, dann können keine erhöhten Amylase- und Transaminasewerte mehr nachgewiesen werden. Der Autor gibt hohe Dosen 500 000 - 650 000 E tgl. oder das in der Ostzone hergestellte Mittel Contrycal in

einer Dosierung von 150 - 200 000 E tgl.

NUGENT,ATENDIDO und GIBB behandelten in Boston 11 Fälle postoperativer und 15 Fälle spontaner P. mit tägl. Trasyloldosen von 200 - 300 000 E. Sie verloren davon 6 Kranke (Mortalität 23 %). Sie sprechen dem Mittel eine gute Beeinflussung der starken Schmerzhaftigkeit und einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu.

1968 wurde von BACHRACH und SCHILD eine Doppelblindstudie über Trasylol in der Behandlung der Pankreatitis veröffentlicht. Es ist eine vorläufige Mitteilung. Ein Behandlungsversuch mit wesentlich höheren Trasyloldosen als den hier verwendeten läuft noch. Bei niedriger Anfangsdosierung (125000 E) zeigten 66,7 % der Kontrollfälle eine komplette Wirkung gegenüber 100 % der Trasylolfälle. Bei mittlerer Dosierung mit einer tgl. Initialdosis von 250 000 E zeigten 42,5 % der Kontrollen eine klinische Wirkung gegenüber 58,8 % der Trasylolgruppe. Bei Beachtung aller klinischen Wirkungen zeigte bei mittlerer Dosierung die Placebogruppe 62,5 % günstige Einwirkung gegenüber 73,5 % der Trasylolgruppe. Die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant und die Autoren weisen selbst daraufhin, dass sie mit den in Europa mitgeteilten nicht übereinstimmen. Sie weisen auch daraufhin, dass ihr Material ein anderes ist als in Europa. In Amerika handelt es sich in den allermeisten Fällen um Männer mit einer alkoholischen Pankreasschädigung, während in Europa angeblich Frauen in der Mehrzahl sind mit einer Sekundärpankreatitis nach bezw. bei einer Gallenerkrankung.

H. Behandlung der postoperativen Pankreatitis

Die Behandlung der postoperativen P. mit dem Proteinaseninhibitor sei besonders noch herausgestellt, weil diese akute hämorrhagische Pankreasnekrose als sehr schwer gilt, fast immer

tödlich endet und sehr schwer zu erkennen ist. Sie tritt nicht sehr häufig auf. Nach HOFERICHTER ist mit dem Auftreten dieser Erkrankung in etwa o,6 % nach Magenresektionen zu rechnen, nach Gallenwegsoperationen in etwa o,1 % aller Operationen. NISSEN sah unter 361 Pankreatitisfällen 8 % postoperative Pankreasentzündungen. Bei den Spätfällen hatte er eine Mortalität von 15,3 %, bei den Frühfällen von 30,0 %.

Die Mitteilungen über die Wirksamkeit des Enzyminhibitors Trasylol zur kausalen Behandlung der postoperativen P. sind widersprechend (HANSEN, DRUBE und Mitarb., MAURER). HOFERICHTER kam aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen über den fermentativen Blutabbau dazu, Trasylol bei diessr schweren Erkrankung besonders zu befürworten. Er glaubt, daß beim Zusammentreffen von Blutabbau, z.B.bei einer intraglandulären Blutung anlässlich einer intraoperativen Verletzung, dann bei einem Reflux von Gallensaft in den Pankreasgang und bei gleichzeitiger intraglandulärer Fermentaktivierung ein hochtoxisches Produkt entsteht, das die akute Pankreasnekrose auslöst. In vitro war es ihm gelungen, mit diesem Abbauprodukt des Blutes eine der menschlichen Pankreatitis ähnliche Erkrankung zu erzeugen. Gaben von Proteinaseninhibitor vor und während dieser experimentellen Pankreatitis zeigten eine günstige Wirkung. HOFERICHTER betreibt eine gezielte Behandlung der postoperativen P. mit hohen Trasyloldosen. Er sah dabei in der Zeit von 1956 bis 1962 bei 2423 Oberbaucheingriffen 9 Mal eine tödliche Pankreasnekrose. 5 Fälle waren unzureichend mit Proteinaseninhibitor behandelt worden. Bei fast tausend Oberbauchoperationen in den letzten 3 Jahren ereignete sich bei gezielter Prophylaxe kein einziger Todesfall.

ASANG gab 1966 bei einem 10 Jahresüberblick bekannt, dass in seinem Krankengut die postoperative P. unter Trasylolschutz bei insgesamt 4786 Magen- und Gallenoperierten von 7,2 % auf 5,8 %

abgesunken ist, die Letalität an dieser Erkrankung sank von 1,5 °/oo auf o,4 °/oo.

NIEDNER hat unter Trasylolprophylaxe keinen Patienten an postoperativer Pankreasnekrose verloren.

MÖRL sah unter Inaktivatorschutz ein Zurückgehen der postoperativen P. nach Eingriffen am Magen etwas deutlicher als nach Eingriffen am Gallensystem.

J. Nebenwirkungen des Trasylol

Der Trasylolbehandlung kommt in der Klinik der Pankreaserkrankungen neben seiner spezifischen Wirkung auf den Krankheitsprozess deshalb eine besondere Bedeutung zu, weil Nebenwirkungen sehr selten sind und nur in wenigen Fällen seine Anwendung einschränken.

BARTELHEIMER beobachtete 1961 und 1962 2 Patienten mit einer Trasylolunverträglichkeit. Bei zwei Patienten trat bei einem nach der 6., bei dem zweiten nach der 1.Infusion ein juckendes, urticarielles Exanthem auf, das später wieder abklang.

RITTER berichtete auf dem Erlanger Symposion über zwei Fälle, die auf T. allergisch reagierten. Einmal trat eine generalisierte Urticaria auf und beim zweiten Fall ein schwerer Schockzustand, der nur durch Trasylol verursacht sein konnte. Er stellte zur Diskussion, dass man bei nicht ganz dringenden Fällen und bei Vorliegen einer Allergieanamnese eine Testung auf eine evtl.vorliegende Überempfindlichkeit vornehmen sollte.

Auf der gleichen Tagung teilte HEINKEL mit, dass nach der Injektion von 5000 E T. ein schwerer Kreislaufschock bei einem Patienten auftrat, der mit Corticoiden und Arterenol beherrscht werden konnte.

BUMM und Mitarbeiter beobachteten 2 Fälle von Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Hautausschlägen, die zusammen mit einem Kreislaufkollaps auftraten.

ASANG hatte schon 1960 darauf hingewiesen, dass manchmal nach schneller iv. Injektion Vomitus und Übelkeit auftreten können. Er sah auch einmal das Auftreten eines Kreislaufkollapses nach rascher iv. Gabe.

Schliesslich teilten WERNER und SIEGEL einen Fall mit, bei dem es bei einer Patientin mit einer chronisch-rezidivierenden P. im akuten Schub zur Überempfindlichkeit gegen das erstmals verabreichte T. kam. Durch Testuntersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Sensibilisierung erfolgt war gegen die Polypeptide des aus Rinderorgan gewonnenen Organextraktes. Gleichzeitig mit der Allergie trat eine Überempfindlichkeit gegen Milch und Fleisch auf.

NODINE sah bei seiner großen Untersuchung in 7 Fällen eine Hautrötung, in 2 Fällen ein Rotwerden des Kopfes, ebenfalls in 2 Fällen eine Atemnot bei der Injektion und zwei Mal eine lokale Rötung der Einstichstelle bei Gabe des Fermentinhibitors.

So erscheinen zusammenfassend im Vergleich zur ausgedehnten und breiten Anwendung des Mittels die Nebenwirkungen äusserst gering und sehr gut beherrschbar.

K. Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis

In der Geschichte der Pankreaserkrankungen hat die experimentell erzeugte Pankreatitis in mehrfacher Hinsicht eine Rolle gespielt. Seit Claude BERNARDS ersten Experimenten mit der Injektion von Olivenöl in den Pankreasgang (1856) sind um die Jahrhundertwende und später (HESS 1903, 1905, 1909, GULEKE 1906 und 1908, v.BERGMANN und GULEKE 1910) viele experimentelle Versuche unternommen worden, um das klinisch meist schwere und in seiner Pathogenese unverstandene Bild im Experiment zu klären bezw. seine Entstehung zu reproduzieren.

Nach Bekanntwerden der Enzymhemmkörpertherapie und der ersten therapeutischen Erfolge setzte eine neue Welle von tierexperimentellen Forschungen ein, um im Experiment eine der menschlichen Verlaufsform ähnliche Erkrankung zu erzeugen und den Einfluss des neuentdeckten Hemmkörpers auf Entstehung und Verlauf zu studieren.

Die meisten Tierversuche wurden an Ratten und Hunden angestellt, Mc HARDY und Mitarb. stellten Versuche auch an Rhesusaffen an, BECK, PINTER und Mc KENNA verwandten Kaninchen, ROBINSON u.DANPHY Ziegen.

Zu Erzeugung einer experimentellen P. wurden verschiedene Wege eingeschlagen. Beim Hund z.B. wird die schädigende Substanz direkt oder transduodenal in den Ductus Santorini gebracht, der bei dieser Tierart der Hauptausführungsgang ist und mit einem Druck von 40 cm H_2O eingespritzt, der dem Gallesekretionsdruck entspricht.

Als schädigende Substanz zur Erzeugung der experimentellen Pankreasschädigung wurde in Anlehnung an die Erkrankung des Menschen meist Galle verwandt (RADAKOVICH und Mitarb. 1952, BECK und Mitarb. 1961-1965, DOERR 1963, HERMANN und Mitarb. 1963 und 1965 u.v.a.)

Anstatt homologer oder heterologer Galle wurden von FORELL und DOBOVICNIK 1959, HEINKEL 1953, SCHÖN und Mitarb.1963,CREUTZFELDT und

Mitarb. 1963, ferner von DOERR und Mitarb. 1963 Na-Taurocholat zur Instillation in den Gallengang verwendet.

Um im Experiment eine Erkrankung zu erhalten, die der akuten schweren Pankreatitis des Menschen am ähnlichsten ist, erwiesen sich kombinierte Verfahren als besonders geeignet. POWERS und Mitarb. erzeugten nach Implantation des Gallengangs in die Bauchspeicheldrüse und zusätzliche Morphingaben einen Spasmus des Sphincter Oddi und damit eine Reflux in die Pankreasgänge. Der Erfolg war eine hämorrhagische Pankreatitis.Wurde zusätzlich Trypsin in die Pankreasgänge instilliert, so kam es stets zur Ausbildung einer tödlichen hämorrhagischen Pankreasentzündung. Nach STEIN und Mitarb. 1956, EISENHARDT und Mitarb. 1962, ferner nach DOERR und Mitarb. 1965 ruft die Kombination von Gangverschluss, Reflux und Trypsininstillation das Vollbild der akuten P. hervor, wobei die Summierung von Galle und Trypsinwirkung besonders wichtig ist. FORELL und Mitarb. hatten schon 1955 darauf hingewiesen, dass dabei „die Gallensäuren nicht nur die organeigenen Enzyme aktivieren, sondern zusätzlich eine Parenchymschädigung bedingen und damit dem Trypsin bessere Angriffsmöglichkeiten bereiten" (WANKE 1968) .

Über einen günstigen Einfluss des Enzyminhibitors Trasylol auf die experimentell erzeugte P. haben viele Autoren berichtet.

KEITH, BARNES und DENKEWALTER hatten 1958 schon durch Injektion von aktiviertem Trypsin in die Bauchspeicheldrüse von Hunden eine akute P. verursacht. Es wurde bei diesen Untersuchungen festgestellt, daß der Trypsininhibitor imstande ist, kleine aktivierte Enzymmengen zu hemmen. BERNARD und Mitarb. konnten bei der Trypsinpankreatitis des Hundes einen präventiven und kurativen Effekt durch Verwendung von Trasylol erzielen. SCHEGA und SCHULTZE erzeugten 1960 eine experimentelle P. bei Ratten durch Injektion von $^{n}/10$ Salzsäure in den Pankreasgang. Die Tiere starben nach 24 Stunden an einer Pankreasnekrose. Tiere, die unter den gleichen Versuchsbedingungen vor oder

während der Pankreasinstillation Trasylol erhalten hatten, überlebten in der Mehrzahl der Fälle. FORELL und DOBOVICNIK berichteten 1961 „über die Möglichkeit durch Inaktivierung des Trypsins die akute P. kausal zu beeinflussen". Es wurde dabei an Ratten die Wirkung des Trasylols auf die Fermentproduktion in der Bauchspeicheldrüse und ihre Veränderungen bei experimentell erzeugter Pankreasnekrose untersucht. Gaben von Trasylol beeinflussten die Fermentproduktion nicht. Der nach Erzeugung einer Pankreasnekrose erhöht gefundene Trypsingehalt der Drüse wurde durch kleinere Gaben von T. gesenkt und durch grössere zum Verschwinden gebracht. Bei den trasylolbehandelten Ratten waren die pathologischen Veränderungen am Pankreas geringer, ebenso die Bildung des Exsudates in der Bauchhöhle. Die Sterblichkeitsquote von 73,1 % der unbehandelten Tiere sank unter Trasylolgaben auf 10 % ab.

HOFRICHTER, NEMIR und DRABKIN erzeugten 1962 bei 16 Hunden eine Pankreasnekrose. Testtiere erhielten tgl 2000 E/kg Körpergewicht eines Proteinaseninaktivators, beginnend mit der Operation. Von 8 Kontrolltieren starben 7 an einer akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. 7 von den 8 mit Trasylol behandelten Tieren überlebten. HERMANN und KNOWLES sahen ebenfalls einen günstigen Effekt von der Gabe eines Trypsininhibitors bei der experimentellen P. des Hundes. Sie erreichten durch Trasylolgaben eine Mortalitätssenkung auf 30 % von 90 % der unbehandelten Tiere. Mc HARDY und Mitarb. injizierten bei Hunden und Rhesusaffen eine Mischung von Ochsengalle und Trypsin in den Pankreasgang zur Erzeugung einer Pankreasemtzündung. Die Hälfte der Tiere erhielten hohe Dosen Trasylol. Diese Tiere überlebten den Versuch. Die Autoren weisen darauf hin, daß viele Beobachtungen bei der P. des Menschen wegen zu geringer Dosierung nicht eindeutig zu beurteilen sind.

Über ähnlich günstige Erfahrungen im Tierexperiment berichten in dieser Zeit KELLY 1960, MALLET-GUY 1961 und 1963, Mc CUTCHEON 1962 und 1964, NUGENT 1964, DANI und Mitarb. 1964. Auf die zahlreichen

Arbeiten von GRÖZINGER ist weiter unten eingegangen.

RYAN, MOFFAT und THOMPSON gaben weiterhin 1964 an, daß bei der experimentellen P. unter Trasylolgaben sich der Krankheitsverlauf bessert, daß die Dauer des Blutdruckabfalls verkürzt, der Blutverlust verringert und die Bradykininfreisetzung samt Kininiogenverbrauch vermindert wird. Über ähnliche Untersuchungsergebnisse hatten THAL, KOBOLD und HOLLENBERG 1963 schon berichtet. FALCIDIENDO, GALLI und NICORA hatten 1962 ebenfalls schon ähnlich günstige Ergebnisse angegeben aufgrund einer größeren Überlebensrate und morphologisch weniger stark ausgeprägten Veränderungen an der Drüse.

GRÖZINGER und Mitarb. verfügen wohl über die größten Erfahrungen über den Einfluss der Trasylolbehandlung auf die akute P. 1964 haben GRÖZINGER und ARTZ ihre Ergebnisse mit der durch Natriumtaurocholat + Trypsininstillation erzeugten Hundepankreatitis folgendermassen formuliert, daß diese Erkrankung infolge raschen Zerfalls des Pankreas innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt. Der Verlauf der Erkrankung wurde durch Trasylolgaben sehr verbessert, die Mortalität sank ganz erheblich, wenn das Mittel frühzeitig und in hoher Dosierung gegeben wurde.

GRÖZINGER,WANKE, HOCHBERG und WELSH haben 1965 auch festgestellt, daß die Injektion von Olivenöl in den Pankreasgang von Hunden eine Pankreatitis erzeugt, die der menschlichen Form am ähnlichsten ist. Sie sehen die Natriumtaurocholatpankreatitis als keine autodigestiv-tryptische Erkrankung an, sondern als eine physikalisch-chemische Netzmittelschädigung. Sie glauben, daß diese Methode zur Beurteilung von Therapieversuchen nicht so gut geeignet ist.

Die letzten Tierversuche von GRÖZINGER wurden an 41 Hunden und bei 12 Katzen durchgeführt. Die Hunde erhielten „Lipofundin" eine Mischung von Baumwollsaatöl, Sorbit und Sojaphosphatiden in dest. Wasser in der Menge von 1,5 ml/kg Körpergewicht, die Katzen erhielten eine Sojaölmischung „Intralipid".

Die Versuche sollten die Nützlichkeit der hochdosierten Trasylol-therapie unter Beweis stellen und ferner zeigen,daß ihre Ergebnisse

nicht nur bei einer Tierart zu erreichen sind.

Die Ergebnisse sind in großen Zügen folgende:

Die Mortalität der Tiere ist nicht zu beurteilen, da die Tiere nach einer bestimmten Zeit getötet wurden.

Der Krankheitsverlauf war unter Trasylolschutz deutlich gemildert. Bei den Katzenversuchen zeigte sich, dass durch hohe Trasylolgaben eine Besserung des Krankheitsverlaufes erreicht werden konnte, die durch Blockierung der Freisetzung von Kallikrein und Bradykinin, ferner von sog.„ pain releasing substances" zustande kommt; die letzteren setzen die Schmerzschwelle der sensiblen Nervenendigungen herab.

Makroskopisch zeigten die mit T. behandelten Tiere eine geringere Ödem- und Nekrosebildung der Bauchspeicheldrüse. Ein hämorrhagischer Ascites ist nicht so häufig wie bei den Kontrolltieren.

Mikroskopisch findet sich bei den behandelten Tieren eine geringere Parenchymschädigung und Leucocyteninvasion als bei den Kontrollen. „Chemische Nekrosen" in Leber, Herz und Niere kommen bei den mit Inhibitor behandelten Tieren nicht vor.

Das Pankreasgewebe weist bei den behandelten Tieren keine proteolytische Aktivität auf, weil das unter Umständen nur für kurze Zeit freie Trypsin inhibiert wird und dadurch unfähig ist,die trypsinfreien proteolytischen Enzyme zu aktivieren.

Bei der unbehandelten Pankreatitis sinken im Blut die α_1 und α_2-Globulinfraktionen, in denen die körpereigenen Inhibitoren lokalisiert sind, ab, weil diese verbraucht werden. Durch Trasylolgaben lässt sich eine Zunahme dieser Eiweißträger erreichen.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Ergebnissen der Trasylolhemmtherapie bei der exp.Pankreatitis sahen GÜLZOW, TRETTIN und DIWOK 1961 keinen Einfluss des Trasylols auf die Überlebenszeit von Ratten, bei denen eine experimentelle Pankreasschädigung durch Quetschung des Organs mit nachfolgender Übergiessung mit Duodenalsaft erzeugt war.

HEINKEL und CARVALHO hatten schon 1959 keinen Einfluss von T. auf die Natriumtaurocholat-Pankreatitis der Ratte gefunden, obwohl T. intravenös und intraperitoneal gegeben worden war. CREUTZFELDT, SÖLING und KETTERER veröffentlichten 1963 eine große Untersuchung über intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trasylolwirkung bei der experimentellen P. der Ratte. Die Autoren wollten noch einmal durch Nachprüfung widersprüchliche Ergebnisse klären und insbesondere zur Frage Stellung nehmen, ob es gelingt, durch die Gabe von Proteinaseninhibitoren zu verhindern, daß proteolytische Fermente im Pankreas selbst aktiviert werden. Dabei ergab sich, dass T. in Dosen von 2000 - 120 000 KIE den klinischen Verlauf und die pathologischen Veränderungen am Pankreas nicht zu beeinflussen vermag.Sehr hohe Dosen von T. erhöhten sogar die Mortalität der Versuchsratten. Es konnte auch im Pankreashomogenat von Ratten, die sehr schwere morphologische Veränderungen gezeigt hatten, kein aktives Trypsin noch andere proteolytische Fermente nachgewiesen werden. Es ergab sich also kein Einfluss von T. auf den Ablauf der experimentell erzeugten Rattenpankreatitis.

In gleicher Richtung haben BECK und Mitarb. 1965 berichtet, daß bei der durch Trypsin bezw. Galle erzeugten P. des Hundes die pathologischen Veränderungen am Pankreas und die Letalität der Tiere durch Trasylolgaben nicht beeinflusst wurden. Die Autoren glauben, dass gegenteilige Befunde in der Literatur an einem zu kleinen Material erhoben wurden und so nicht zu verwerten seien. BECK und Mitarb.führten ihre Untersuchungen an 4 Gruppen mit insgesamt 164 Hunden durch. Es wurde bei je zwei Kollektiven eine Pankreatitis durch Trypsin bezw. Galle provoziert, dabei wurde jeweils die Hälfte mit bezw. ohne Trasylol behandelt. Bei Hunden, bei denen Trypsin in den Pankreasgang injiziert worden war, fand sich eine deutliche Verminderung des Trypsins in der Drüse. Sowohl bei den Hunden mit einer Galle- als auch mit einer Trypsinpankreatitis konnte Schwere, Verlauf und

Ausmaß der Gewebsveränderungen, ferner die Letalität durch Trasylol nicht beeinflusst werden. Zu ähnlich negativen Ergebnissen bezüglich der Trasylolbeeinflussung bei der experimentell erzeugten Staphylokokkenpankreatitis bei Hunden und Ratten kamen SCHUTT und Mitarb. 1965.

Zur Erklärung der abweichenden Ergebnisse der Trasyloleinwirkung auf die experimentelle P. ist folgendes zu sagen: Die Ergebnisse des Tierexperimentes lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. GRÖZINGER , ein sehr guter Kenner der experimentellen P., hält nur die mit Fettemulsionen bei Hund und Katze ausgelöste Erkrankung der menschlichen Pankreatitis vergleichbar. Es hat sich herausgestellt, dass die Ratte als Versuchstier wenig geeignet ist und dass dies durch die Operation vorgeschädigte Tier hohe und sehr hohe Trasyloldosen schlecht verträgt. Dies erklärt wohl die schlechten Ergebnisse von CREUTZFELDT. GRÖZINGER und WANKE sehen die oft bei Versuchstieren angewandte Natriumtaurocholatpankreatitis nicht als tryptische Form an sondern als „Netzmittel-Pankreatitis". Die zahlreichen Ergebnisse, die mit dieser Versuchsanordnung gewonnen wurden, sind demnach nicht in dem ursprünglichen Sinn zu deuten. TRAUTSCHOLD, WERLE, ZICKGRAF - RÜDEL geben an, dass die bei Hund und Katze experimentell erzeugte P. kein Modell für die Verhältnisse beim Menschen ist, wenn die Trasylolwirkung dabei beurteilt werden soll. Das Pankreaskallikrein dieser Tiere wird nämlich durch T. in vivo und in vitro nicht gehemmt im Gegensatz zum Pankreaskallikrein des Menschen. Die bei vielen Autoren als Kriterium der Trasylolwirkung in diesem Bereich herangezogene höhere Überlebensrate spielt bei den Experimenten von GRÖZINGER keine Rolle, da seine Tiere nach einem bestimmten Zeitpunkt getötet wurden. Es gibt immerhin zahlreiche Autoren, die mit Trasylol eine erhöhte Überlebensrate der Versuchstiere fanden (FORELL und Mitarb.1961, FALCIDIENDO et al. 1962,HOFERICHTER und Mitarb. 1962, NABSETH et al. 1963, NEMIR und Mitarb. 1963, HAIG et al.1964, GRÖZINGER und Mitarb.

1964, KELLY und Mitarb. 1964 u.v.a. Ein Teil dieser Autoren fand bei den mit Trasylol behandelten Versuchstieren auch einen geringeren Anstieg von Amylase und Lipase im Blut als bei den Kontrollen. Fast alle diese Autoren haben auch bei den Trasyloltieren eine geringere Ödembildung des Pankreas und geringere destruktive und histologisch nachweisbare Veränderungen der Drüse, geringere Ausbildung eines Ascites usw. nachweisen können als bei den Kontrollgruppen. Nach HOLLENBERG und Mitarb. 1962, RYAN et al. 1964, 1965, HAIG und Mitarb. 1964, KATZ und Mitarb. 1964 lässt sich bei der exp. P. in ihrem Ablauf ein Kininogenabfall nachweisen und so treten auch hier die Kinine, die bei der Pankreatitis des Menschen eine große Rolle spielen, in den Vordergrund.

Wie bei allen tierexperimentellen Untersuchungen lassen sich die Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren ganz allgemein schlecht vergleichen, weil meist verschiedene Versuchsanordnungen vorlagen bezüglich Erzeugung einer P., ferner bezüglich Schweregrad der Erkrankung, Zeitpunkt, Höhe und Dauer der Trasylolgabe, zusätzlicher Behandlung, Zustand der Versuchstiere usw.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die große Mehrzahl der Autoren die Beeinflussung der experimentell erzeugten P. durch Trasylol günstig beurteilt. Diese günstige Wirkung erstreckt sich auf die Beeinflussung der entzündlichen und autodigestiven Verhältnisse in der Drüse selbst und im angrenzenden Bauchraum, auf die Besserung der Kreislaufverhältnisse durch Unterbindung der Kininfreisetzung und wohl auch auf die höhere Überlebensrate der Versuchstiere.

L. Zusammenfassung

Eine Beeinflussung der krankhaften Vorgänge im Pankreas bei der experimentellen Pankreatitis durch den Enzymhemmkörper Trasylol ist von einigen Autoren (BECK und Mitarb.,CREUTZFELDT und Mitarb., SCHUTT und Mitarb.) abgelehnt worden.

Im Gegensatz dazu erkennt die Mehrzahl der Autoren, die auf diesem Gebiet gearbeitet haben, eine Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreasschädigung an aufgrund folgender Kriterien:

1.) Erhöhte Überlebensrate der Versuchstiere
2.) Wesentliche Besserung des Krankheitsverlaufes
3.) Geringerer Anstieg von Amylase und Lipase im Blut
4.) Verminderte Ödembildung in der Drüse und geringere destruktive Veränderungen im Pankreasgewebe
5.) Geringere Schädigung der Nachbarorgane und geringere Ausbildung eines Ascites
6.) Einschränkung des Verbrauchs von Plasmakininogenen.

Die Mehrzahl der Autoren, die diese Ergebnisse hatten, sind in dem Kapitel experimentelle Pankreatitis S. 69 angeführt.

Über die Erfolge der Trasylolbehandlung bei der menschlichen Pankreatitis liegen zahlreiche Berichte vor, die aus den Tabellen ersichtlich sind. Die Erfolge statistisch zu erfassen ist schwierig, da beim Menschen wohl der klinisch nicht eindeutig festzulegende Schweregrad der Erkrankung den wesentlichen Faktor für die abweichenden Untersuchungsergebnisse darstellt (HOFERICHTER,MAURER, TRAUTSCHOLD und Mitarb.). Bei der Gegenüberstellung von 16 größeren Arbeiten über Behandlungserfolge mit und ohne Trasylol ist bei allen Autoren eine zum Teil sehr deutliche Senkung der Mortalität nach Einführung der Hemmkörpertherapie zu beobachten.

Bei der Gegenüberstellung der Einzelergebnisse sind abweichende Erfolge folgendermassen bedingt: Zu niedrige Dosierung des Mittels, zu später Einsatz des Enzymhemmkörpers, zu weit fortgeschrittener Krankheitsprozess usw.

Die in Frankreich und Amerika im allgemeinen erzielten schlechteren Ergebnisse könnten dadurch bedingt sein, dass in diesen Ländern wesentlich mehr Fälle von alkoholbedingter Pankreasschädigung vorliegen, die schwerer sind und bei bereits vorgeschädigtem Zellstoffwechsel klinisch einen ernsteren Verlauf nehmen. In diesem Zusammenhang sei an die Versuche von BECKER (1963) erinnert, der bei Gewebsschnitten erst nach Schädigung des Zellstoffwechsels durch Malonat eine durch Trypsin bedingte Nekrose im Drüsengewebe erzielen konnte.

Eindeutig wird von fast allen Autoren als Folge der Trasylolwirkung anerkannt eine Abschwächung der meist erheblichen Schmerzen, die mit keinem anderen Mittel erreicht werden und eine sehr gute Beeinflussung des schweren Kreislaufschocks, der früher sehr oft nicht beherrschbar war.

Um eindeutige Erfolge zu erhalten, herrscht auch bei fast allen Autoren Einigkeit darüber, dass das Trasylol so früh wie möglich zu geben ist und in seiner sehr hohen Dosierung bei schweren Krankheitsfällen.

Es wurde weiter darauf hingewiesen, dass durch „gezielte Prophylaxe" die früher meist tödliche postoperative Pankreasnekrose gut zu beeinflussen ist (HOFERICHTER 1967).

Anhang 2 Tabelle 3

Lfd.	Autor und Jahr	Akute Panktreatitis			Chron. P.	Summe	Trasylol		Andere Behandlung	Todesfälle	Mortalität
		leicht	mittel	schwer			Initialdosis	Erhaltungsdosis			
18	Orbach 1961			22		22	- 90 000 KIE	25 000 fallend	üblich	Ø	0 %
19	Balg u.Lieser 1961		36	6	18	42	- 50 000	20 000 fallend	üblich	3	7,1 %
20	Cramer u.Seeliger 1961			30			- 10 000	6 000 fallend	üblich	3	10 %
21	Otte 1961			5			30-50 000	20-10 000	üblich	0	0 %
22	Bumm u.Welte 1961			24			10-30 000	8 - 6 000 fallend	üblich	5	19 %
23	Duprez,Livine, Lambilliote 1961			6			- 50 000	40 000 fallend	üblich	1	6 %
24	Semmler 1962				41	41	10 000 KIE	10 000 fallend	üblich	0	0 %
25	Krüger 1962			10		10	30-100 000	30 000 fallend	üblich	0	0 %
26	Griessmann 1962	Fälle nicht aufgeteilt v.Autor		59			- 50 000	30 000 fallend	üblich	6	10 %
27	Hellenschmied 1962	Zahl der Fälle nicht angegeb.					20-30 000	günstige Wirkung beobachtet			
28	Maurer,W. Erlangen 1962			43		43	10-60 000	30 000 fallend	üblich	2	4,6 %
29	Diesfeld 1962		15			15	20-50 000	20 000 fallend	üblich	0	0 %
30	Godt 1962	übrige Pankreaserkrankg.		33		26	20-50 000 20-50 000	20 000 fallend 20 000 fallend	üblich üblich	4 2	12 % 3,8 %
31	Kyrle 1962			42		42	40-100 000	50 000 fallend	üblich	8	19 %
32	Brette,Thivolet u. Tissot 1962			2	3	5	4-12 000 Tras 1 Mill.Iniprol	6 000 fallend 500 000 fallend	üblich	0	0 %
33	Bertrand,Girard,Bel, Pouyet,Lombard, Platet 1962		11			11	Antienzyme 9921 10-30 000 Inhibituer C. Y.66 2 Mill.	20 000 fallend 1 Mill. fallend	üblich üblich	2	18 %

Anhang 3 Tabelle 4

Lfd.	Autor und Jahr	Akute Panktreatitis			Chron. P.	Summe	Trasylol		Andere Behandlung	Todesfälle	Mortalität
		leicht	mittel	schwer			Initialdosis	Erhaltungsdosis			
34	Vachon,Lehmann, Piliard,Volle 1962				5	5			üblich	0	0 %
35	Devic, Montel, Laroyenne 1962			5		5	20-50 000	30 000 fallend	üblich	1	20 %
36	Felix,Canal, Dumas 1962			2			-75 000	50 000 fallend	üblich	0	0 %
37	Michel, Dubois u.Mitarb. 1962			3			-20 000	20 000 fallend	üblich	1	33 %
38	Girard,Bel,Truchot et al. 1962			9			-20 000	20 000 fallend	üblich	2	22 %
39	Aanesen 1963	4		7		11	30 000	3 000 fallend	üblich	0	0 %
40	Ciuffini, Calderazzo 1963		5			5	20-50 000	25 000 fallend	üblich	0	0 %
41	Geisthövel 1963	nach Schwangerschaft 2				2	- 50 000	20 000 fallend	üblich	0	0 %
42	Hibbe 1963			14		14	- 60 000	30 000 fallend	üblich	3	21,4 %
43	Rolle 1963		4	7		11	- 50 000	20 000 fallend	üblich	1	9 %
44	Asang 1963			195		195	2-300 000	50 000	üblich	21	10,8 %
45	Reuter 1963	2 1/2 jh.Kind 1				1	6 000	40 000	üblich	0	0 %
46	Lill 1963			18		18	Dosierung nicht angegeben		üblich	4	22,2 %
47	Bross,Koszorowski, Bader u.Mitarb. 1963			3		3	20-40 000	20 000 fallend	üblich	0	0 %
48	Mouktar,Rudler, Megevand 1963			11		11	80-90 000 85 Mill.Kunitz Inhibitor		üblich	2	15 %
49	Duprez u.Flamand 1963	3		17		20	- 80 000	60 000 fallend	üblich	4	20 %
50	Lemercier 1963			37		37	150 000 KIE T. 5 Mill.E.Ini- prol	10 000 fallend 2-3 Mill.	üblich	12	32 %

Anhang 4 Tabelle 5

Lfd.	Autor und Jahr	Akute Panktreatitis			Chron. P.	Summe	Trasylol		Andere Behandlung	Todesfälle	Mortalität
		leicht	mittel	schwer			Initialdosis	Erhaltungsdosis			
51	Calmatte u.Sarles 1963			33		33	1-4 Mill.Iniprol 35-60 000 E Zymofren	fallend idem	Hydrocortison im Schock	7	21,2 %
52	Bernard,A. 1963 Monographie			12		12	1-2 Mill.Iniprol 50-100 000 Zymophren		üblich	2	6 %
53	Spath und Pierer 1963		100	100		200	- 50 000	50 000 fallend	üblich	18	9 %
54	McHardy,Craighead, Balart u.a. 1963			5		5	20-40 000		üblich	2	28,5 %
55	Lund 1964			26		26	35 000	30 000 fallend	üblich	2	8 %
56	Bumm 1964			63		63	nicht angegeben		üblich	9	14,2 %
57	Maurer 1964 Basel			103		103	10-50 000	20 000 fallend	üblich	5	4,9 %
58	Grözinger u.Bodem 1964			35		35	10 000- 1 Million	500 000 fallend	üblich	3	8,5 %
59	Sailer und Ecke 1964			52		52	-100 000	80 000 fallend	üblich	11	21,o %
60	Kyrle 1964		30	75		105	-100 000	100 000 fallend	üblich	15	14,4 %
61	Nockemann 1964			15	9	24	40-80 000	50 000 fallend	üblich	2	12 %
62	Haim 1964			52		52	40-80 000	80 000 fallend	üblich	6	11 %
63	Eisermann 1964			50		50	20-40 000	40 000 fallend	üblich	4	8 %
64	Giardiello und Pennino 1964			5		5	20-40 000	40 000 weniger	üblich	0	0 %
65	Costamaillere,Lazo, Parada u.Mitarb. 1964		20	22		42			üblich	4	9,5 %
66	McCutcheon 1964			6		6	15-20 000	15 000 fallend	üblich	1	16,6 %
67	Warren,Nugent, Kenneth,W.Warren u.a. 1964			16		16	-200 000	100 000 fallend	üblich	3	19 %

Anhang 5 Tabelle 6

Lfd.	Autor und Jahr	Akute Panktreatitis			Chron. P.	Summe	Trasylol		Andere Behandlung	Todesfälle	Mortalität
		leicht	mittel	schwer			Initialdosis	Erhaltungsdosis			
68	Kazmers 1964		8	4		12	60-120 000	800-50 000	üblich	1	12,5 %
69	Forell 1964				60						
70	Warren, Nugent, Atendido 1965			19		19	50 000	50 000 fallend		4	21 %
71	Nockemann 1965			36		36	50-100 000	70 000 fallend	üblich	5	13,9 %
72	Bumm u. Dressler 1965	Konserv. Behandlg. + Intervall-operat. 52		13		65	60-100 000	100 000 fallend	üblich	6	9 %
73	Fuchs 1965			35		35	50-100 000	50 000		4	11,4 %
74	Katz u. Thal 1965		2	0		2	-150 000	100 000 fallend		0	0 %
75	Skyring, Singer, Tornya 1965			11		11	20-50 000	nicht angegeben	üblich	3	27,1 %
76	Grözinger 1965			99		99	500 000-1 Mil	1.300-400 000		7	7,1 %
77	Vonk 1965			30		30	nicht angegeben			6	20 %
78	Vestad 1965			15		15	25-75 000 iv u. Tropfinfusion	50 000		4	26,6 %
79	Stefanini, Carboni, Ermini 1966		71	18		89	150-200 000	100 000 fallend		24	26 %
80	Asang 1966					253	100 000 iv + 1 Mill. in 2 Leberschutzinf.	500 000 fallend	üblich	25	9,9 %
81	Hansen, Drube, Brünung u. Borm 1966					69	-500 000	300 000 fallend	üblich	8	11,6 %
82	Petrow u. Beljajew Moskau 1966	Keine Aufstellung nach der Schwere d. Erkrankung				70	5-20 000		Es gelang die Operations-quote im akuten Stad. bei Schwerstkranken herabzusetzen u. die Letalität zu senken		
83	Gesztesi u. Füredi 1966					64	100 000	100 000 8 Tage lang		6	9,35 %

Anhang 6 Tabelle 7

Lfd.	Autor und Jahr	Akute Panktreatitis leicht	mittel	schwer	Chron. P.	Summe	Trasylol Initialdosis	Erhaltungsdosis	Andere Behandlung	Todesfälle	Mortalität
84	Nodine 1966	Bericht über 600 mit Trasylol von 75 Ärzten behandelte Patienten mit Computerauswertung; "Hohe Dosen von T. zeigen an einen signifikant besseren klinischen Erfolg als niedere Dosen bei 449 Patienten mit Pankreatitis. Hohe Dosen frühzeitig gegeben, werden bei der Behandlung der akuten P. sehr empfohlen.				449				63	14 %
85	Gross 1967		24			24	500 000 u.mehr		üblich	0	0 %
86	Trapnell, Talbot u.Capper 1967	Doppelblindversuch	24			24 26	Placebo 20 000	20 000 fallend	üblich		
87	Poinot 1967		38			38	30-40 000 E Zymofren 6-8 Tage lang,	dann fallende	Procain Soludecadron	.5	25 %
88	1967 Dargent, Plauchu, Chassagnon, Rougier						50-100 000 E Zymofren 4-10 E Iniprol 2-3 Wochen		Corticoesteroide Novocain		25 %
89	Mättig 1967					156	500-600 000 KIE		"	43	27,5 %
90	Nugent, Atendido, Gibb 1967	Postoperativ 11 Spontan 15		26		26	200-300 000			6	23 %
91	Gay 1968					47			"	11	
92	Bachrach u.Schild 1968	Doppelblindversuch bei 103 Kranken in 4 Hospitälern					100-500 000 mehrere Tage lang,	dann Abfall	bei 68,9 % günstiger Trasyloleffekt, gegenüber 46,9% bei Placebo		

Anhang 7 — Größere Übersichten über Kranke, die ohne und mit Trasylol behandelt wurden — Tabelle 8

		ohne Trasylol behandelt				mit Trasylol behandelt			
Lfd	Autor und Jahr	Zeitraum	Anzahl	gest.	%	Zeitraum	Anzahl	gest.	%
1	Bedacht 1960	von 1946-1956	29 Kranke	14	48,3	von 1956-1959	21 Kranke	4	15,4
2	Kerstan 1960	von 1951-1959	58 Kranke	58	31,o	von 1951-1959	20 Kranke	3	15,o
3	Godt 1962	von 1951-1959	26 Kranke	4	33,o	von 1959-1960	33 Kranke	4	12,o
4	Sarles 1963		40 Kranke	12	30,o		33 Kranke	7	21,2
5	Aanesen 1963		11 Kranke	3	27,o		11 Kranke	0	0
6	Hibbe 1963	von 1956-1959	20 Kranke	8	40,o	von 1960-1961	14 Kranke	3	21,4
7	Eisermann 1964	von 1951-1958	50 Kranke	?	?	von 1958-1961	50 Kranke	4	8,o
8	Heinkel 1964	konservativ chirurgisch	698 Kranke 258 Kranke	139 103	20,o 40,o	konservativ chirurgisch	723 Kranke 80 Kranke	67 14	9,5 17,5
9	Lund 1964		959 Kranke	209	22,o		926 Kranke	82	9,o
10	Maurer 1964		95 Kranke	10	3,2		103 Kranke	5	3,9
11	Sailer und Ecke 1964		76 Kranke	31	40,o		52 Kranke	11	21,o
12	Bumm und Dressler 1965		88 Kranke	10	8,8		117 Kranke	10	11,7
13	Stefanini, Ermini, Carboni 1965		132 Kranke	48	36,o		89 Kranke	24	26,o
14	Grözinger 1966	Sammelstatistik 1959-1965	1705 Kranke	367	21,5		1183 Kranke	148	12,5
15	Asang 1966	von 1954-1958	71 Kranke	28	39,5	von 1959-1963	253 Kranke	25	9,9
16	Hansen, Drube u. Mitarb. 1966	von 1957-1964	59 Kranke	4	6,8	von 1957-1964	69 Kranke	8	11,6

Literatur

Aanesen,H.K.: Akute Pankreatitis und ihre Behandlung mit einem Trypsininhibitor T., norske Laegeforer 83, 1534-1537 (1963)

Anderer, F.A.: Strukturuntersuchungen am Kallikrein-Inaktivator aus Rinderlunge. I.Molekulargewicht, Endgruppenanalyse und Aminosäurenzusammensetzung. Z.Naturforsch. 20 b : 459-462 (1965).

-: Strukturuntersuchungen am Kallikrein-Inaktivator aus Rinderlunge. II.Bestimmung der Aminosäurensequenz. Z.Naturforsch. 20 b:457 (1965).

Aneclet,E.: Etudes sur les maladins du pancréas, Paris 1866.

Annesley: Rec.into causes and treatment of the more prevalent diseases of India. Vol.II, 1828 Sammlung auserl.Abhandlg.12 Bände Leipzig 1829 .

Appel, W., und E.Werle: Über einen Hemmkörper für Kallikrein und verschiedene Proteinasen aus Rinderleber III.Z.Naturforsch. 14 b, 648 (1959).

Asang,E.: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Bericht über 1 Jahr Therapie und Prophylaxe mit dem Kallikrein- und Trypsin-Inaktivator Trasylol (Bayer).Langenbecks Arch. und Dtsch.Z.Chir. 293,645 (1960).

-: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeichel - drüse. Intra- und postoperativer Hemmkörperschutz als Pankreatitis- und Pankreasnekrose-Prophylaxe. Langenbecks Arch. klin. Chir. 294,83 (1960).

-: Wandlungen in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Hemmkörpertherapie der akuten und postoperativen Pankreatitis; Rückschlüsse aus der modernen Therapie auf Ätiologie und Pathogenese der Pankreatitis und Pankreasnekrose. Langenbecks Arch. und Dtsch.Z.Chir. 294, 305 (1960).

-: Thérapeutique moderne de la pancréatite aiguë hémorrhagique, Acta chir. belg. 59, 703 (1960).

-: Zur Therapie der tryptischen Pankreatitis. Fortschr. Med.81,293 (1963).

-: Moderne Therapie der Pankreatitis. Internist.prax.3,401 (1963).

-: und G.Maurer: Neuartige Gesichtspunkte in Diagnostik und Therapie der Pankreatitis. Med. Monschr. 14, 782 (1960).

-: Pankreatitis. Chir. prax. 10, 339-351 (1966).

Astrup, T.: Abstr. 18th Internat. Physiol.Congress, Copenhagen. 81 : 39 (1950).

Auhagen, J.: Verteilung und Elimination von Trasylol bei derMaus. Dissertation. Med.Akademie Düsseldorf, 1964 .

Bachrach, W.: A double-blind study of Trasylol in the treatment of pancreatitis.(Ann.of the New York Academy of sciences Meeting 12./13.9.1966).

Balg, K.H. und H.Lieser: Die Trasylol-Behandlung bei entzündlichen Pankreas-Erkrankungen. (Inn.Abt., Städt.Krankenh.,Zülpich.) Med.Welt 1961,2175-2177.

Balser, W.: Über Fettgewebsnekrose, eine zuweilen tödliche Erkrankung des Menschen. Vorchows Arch. path. Anat. 90 (1882) 520.

Bartelheimer, H.: Grundzüge der Diagnostik und der Therapie der Pankreaskrankheiten. Dtsch.med.J., 11, 1-8, 1960.

Bayliss, W.M.,E.H. Starling: The Mechanism of Pancreatic Secretion. J.Physiol. 28 : 325 (1902).

Beck,J.T., E.Pinter, R.D. McKenna, A.C.Rithie, J.Solymar: The fate of pancreatic proteolytic enzymes in the course of acute hemorrhagic pancreatitis. Fed.Proc. 20 (1961) 253 .

Beck,J.T., E.J.Pinter, J.Solymar, R.D. McKenna, A.R. Ritchie: The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis. II. The fate of pancreatic proteolytic enzymes in the worse of acute pancreatitis. Gastroenterology 43, 60 (1962) .

Beck, J.T., E.H. Pinter, R.D. McKenna: The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis. The failure of a trypsin inhibitor benzethonium chloride to prevent experimental pancreatitis. Cand.J. Surg.5 (1962) 288 .

Beck, J.T., D.S. Kahn, J.Solymar, R.D.McKenna, B.Zylberszac: The role of panreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis.

III.Comparison of the pathologie and biochemical changes in the caine pancreas to intraductal injection with bile and with trypsin. Gastroenterology 46 (1964) 531.

Beck,J.T.,R.D.McKenna, B. Zylberszac, J. Solymar, S. Eisenstein: The effect of a trypsin inhibitor. Trasylol on the course of bile and Trypsin-induced pancreatitis in dogs. Gastroenterology 48 (1965) 478 .

Beck,K.: Behandlung der pankreatogenen Verdauungsinsuffizienz. Erl.Symposion 1964 S. 373 .

Becker,V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Thieme, Stuttgart 1957 .

-: Morphologisches Äquivalent des äusseren und inneren Sauerstoffmangels. In: Medizinische Grundlagenforschung . hrsg.von Bauer,K.Fr.Thieme, Stuttgart, 1959.

-: Die chronisch rückfällige und schleichende Pankreatitis. Med.Klin.54 (1959) 812 u. 822.

-: Die akute und chronische tryptische Pankreatitis. Gastroenterologia (Basel) 94 (1960) 65.

-: Die tryptische Pankreatitis. Fortschr. Med. 80 (1962) 101.

Becker,V.,W.Wilde: Pankreasschäden durch Trypsin in vitro. Klin.Wschr.41 (1963) 73.

Bécourt,M.: Recherches sur le pancréas, ses fonction et ses altérations organiques. Thése méd. Strassbourg 1830.

Bedacht,R.: Pankreatitis-Behandlung mit einem Kallikrein.Inaktivator. Ergeb.Pharmazeut.Forsch. 12, 371 (1958).

-: Zur Klinik der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis. Münch.med. Wschr. 102, 367 (1960).

-: Inaktivator-Behandlung der Pankreatitis. Ärztl.Prax. 15, 1853 (1963).

Bedingfield, bei Claessen,H.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Du Mont Schauberg, Köln, 1842. S. 228

Bellmann,G.: Die Folgen der akuten Pankreatitis und ihre Behandlung. Med. Wschr. 14 (1960) 154.

Berlioz, bei Friedreich,Nikolaus: Die Krankheiten des Pankreas. Ziemßen,H. v.Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie. Bd.8 2.Hälfte. Leipzig 1875. Seite 284 .

Bernard,A.: Les pancréatites aiguës ,Edition Doirs, Paris 1963.

-: La pancréatite aiguë : toxémie enzymatique. Etude expérimentale des antitrypsines. Presse méd. 67, 2351 (1959) .

-: Les pancréatites allergiques.Arch. Mal.digest. 53, 965 (1964) .

Bernard,A. et P. Lamelin: Modes de diffusion des lésions dans la pancréatite aiguë . Arch. Mal. App. digest. 50, 1010 (1961).

Bernard,A.,P.Lamelin et A.Delattre: L'interprétation des tests amylasiques dans la pancréatite aiguë . Presse méd. 72, 509 (1964).

Bernard,A. et P.Lamelin: Trypsinogène-Trypsine et ses inhibiteurs dans la pancréatite aiguë. Arch. Mal. App. digest. 49, 632 (1960).

Bernard,A.et P.Lamelin: Les anti-trypsines dans la pancréatite aiguë . Soc.Med.et Anatomo-Clin. de Lille. 2.décembre 1959.

Bernard,C.: Recherches sur les usages du suc pancréatique.C.R. Acad.Sci (Paris) 28:283 (1849).

-: Du suc pancréatique et de son rôle dans les phénomènes de la digestion. Mém. soc. biol. 1:99 (1849).

-: Recherches sur les usages du suc pancréatique dans la digestion. C.R. acad. Sci.(Paris) 28:249 (1849).

-: Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs.... C.R. Acad.Sci. (Paris) Suppl.1: 379 (1856).

Bertrand,P.,M.Girard, A.Bel, M.Pouyet et R. Lombard-Platet: Le traitement des pancréatites aiguës par les antienzymes. Lyon méd. 207, 1205 (1962) .

Boe,Sylvius, F.de le: Praxeos medicae idea nova. In: Opera omnia medica. S.177, L.1, Cap. 11 . Amsterdam 1680.

-: Disputationes medicae. In : Opera omnia medica. S. 23, N.5, § 34. Amsterdam 1680 .

Bouchardat,A.,Sandras: Des fonctions du pancréas et de son influence dans la digestion des féculents. C.R. Acad. Sci. (Paris) 20:1085, 1845.

Brera, bei Harles,Chr.Friedr.: Über die Krankheiten des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Phthisis pancreatica und mit einleitenden Bemerkungen über Schwindsuchten überhaupt.Nürnberg 1812. S. 254 .

Brette,R., J.Thivolet et A Tissot: Traitement des pancréatites par les antienzymes. Lyon méd. 207, 1231, (1962) .

Brugsch : Dtsch. Med. Wschr. 52, 2307 (1909) cit. bei Heiberg,A.K.: S. Die Krankheiten des Pankreas Wiesbaden 1914 .

Brunner, J.K. : De experimenta circa Pancreas novis confirmatis. Misc.Cur. Ephem. Acad.Cur.Dec.2, Ann.7, Obs. 132, p.243 (1688).

-: Experimenta nova circa Pancreas accedit dissertatio de lymphae et pancreatis uso. Wetsten, Amsterdam 1683.

Bumm, H.W.,und W.Welte: Akute autodigestiv-tryptische Pankreatitis. Theoretische Grundlagen und klinische Erfahrungen. Chirurg. 32, 108 (1961) .

Bumm,H.W.: Erlanger Symposion, Diskussion 1964. S. 367

Bumm,H.W., S.Dressler: Akute Pankreatitis, Erscheinungs- und Verlaufsform, Spätergebnisse. Bericht über ein Krankengut von 144 Fällen. Chirurg. 36 (1965) 63.

Calvet,J.P.: A propos du traitement des pancréatites aiguës par les antienzymes. Mém. Acad. Chir. 89,182, 1963.

Calvet,J.P., bei Weiss,L.Hollender u.M. Adloff: Mémoires de l'Académie de Chirurgie 85, 664 (1960).

Camatte: R., et H.Sarles: Le traitement des pancréatites aiguës: résultats chez des maldes traités avec ou sans anti-enzymes. Arch. Mal.App. digest. 52, 514 (1963).

Chiari, H.: über die sog.Fettnekrose. Prager med. Wschr.183. Nr.30,S.285 u.299 .

-: Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. Z.Heilkd.(Prag)17:69 (1896).

-: Beitrag zur Lehre von der intravitalen Autodigestion des menschlichen Pankreas. Prager Med.Wschr.1900. 147. Nr.14

-: Über Beziehungen zwischen Autodigestion des Pankreas und Fettgewebsnekrose. Verhandl.d.Dtsch.Path.Ges. 1902 .Karlsbad .

Ciuffini,F.,A.Calderazzo: Die Behandlung der akuten Pankreasnekrose. Ann.Fac. med. Perugia, 54, 1-26 (1963).

Claesseh,H.J.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Du Mont Schauberg, Köln, 1842.

Costamaillere,L., M.Lazo, M.Parada, J.Lehyt, .Jaime Viancos, Claudio Dapkin y Rene Rojas: Evaluation clinica del efecto de un inhibidor enzimatico en la pancreatitis aguda. (Hosp.J.J.Auirre,Univ.de Chile, Santiago.(1.Congr.Chileno de Gastroenterol., Vina del mar, Noviembre 1963.) Rev.méd. Chile 92, 771-777(1964).

Cramer,W., und F.-G.Seeliger: Die Therapie mit Kallikrein- und Trypsinhemmkörper, ein Bestandteil der modernen Behandlung der akuten Pankreatitis. Zbl. Chir. 86, 914 (1961).

Creutzfeld, W.: Klinik der chronischen Pankreatitis. Erlanger Symposion, S.229 , 1964 .

Creutzfeld,W.: Pankreasdiagnostik und -therapie. Mkurse ärztl. Fortbildg. 13, 53 (1963).

-: Enzyme in Pathogenese und Diagnostik von Darm- und Pankreaserkrankungen. Regensb. Jb.ärztl.Fortbild. 12, 267 (1964) .

Creutzfeld,W.,H. Schmidt und J.Horbach: Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Trypsininhibitors (Trasylol) auf Enzymaktivitäten und Morphologie bei der Taurocholat- und Calciphylaxiepankreatitis der Ratte. Ein Beitrag zur Pathogenese der Pankreatitis. II.Klin. Wschr.43 , 15 (1965).

Creutzfeld,W.,H.D. Söling und H. Ketterer: Intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trasylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte. Klin. Wschr. 41, 1002 (1963) .

Creutzfeld,W.,H.D.Söling und H.Ketterer: Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trasyloleinwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte. Dtsch. med. Forsch. 1 , 2 (1963).

Creutzfeld,W., F.Kümmerle und E.Kern: Beobachtungen an 4 Patienten mit totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas. Dtsch.Med.Wschr. 54, (1959).

Dani,R.,P. Godoy, N.V. Jardim, P. Raso: Experimentelle Untersuchungen bei der akuten Pankreatitis mit einem Proteinasen-Hemmer. Z.Gastroent. 2 (1964) 285 .

Devic,M.,R. Montel et L.Laroyenne: A propos de cinq cas de syndromes pancréatiques aigues traités par l'antienzyme 9921 R P Specia Lyon méd. 207, 1275 (1962) .

Diesfeld, H.J.: Internistische Behandlung der verschiedenen Formen von Pankreatitis. Münch.med.Wschr. 104,2168 (1962).

Doerr, W.: Akute und chronische interstitielle und parenchymatöse Pankreopathien. Verh.Dtsch.Ges.Verau.u.Stoffwechselkrankh. 16 , 130 (1952/1953).

-: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Medizinische 1953 , 139, 155, 179 .

-: Fermententgleisung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen. Ärztl.Wschr. 1953, 681 .

-: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem der Fermententgleisung im Pankreas. Verh.Dtsch.Ges.Path. 37, 292 (1953/1954).

-: Pankreatitis. Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbecks Arch. klin. Chir. 292, 552 (1959).

-: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 718 (1964).

Doerr, W. und V. Becker: Über die experimentelle Erzeugung der tryptischen Pankreatitis. Therap. Ber. 33, 3 (1961).

Doerr, W.,P-B.Diezel, K.-H.Grözinger, H.G. Lasch, W.Nagel,J.A. Rossner, M.Wanke und F. Willig: Pathogenese der experimentellen autodigestiven Pankreatitis. Klin. Wschr. 43, 125 (1965).

Duprez,A., Litvine,J.et Lambilliotte,J.P.: Trois cas de pancréatites aiguës traitées par inhibition de la trypsine. Acta Chir.Belg.59, 723,(1960).
-: Le traitement de la pancréatite aiguë par les inhibiteurs d'enzymes. Acta Gastro-Enterol.Belg. 24 , 196,(1961).
Duprez,A., Dupont J.M.,Litvine,J. et Lambiliotte,J.P.: La pancréatite aiguë expérimentale du lapin d'origine canalaire. Acta Gastro-Enterol.Belg. 25, 663,(1962).
Duprez,A., et J.P. Flamand: Bilan de quatre années de traitement de la pancréatite aigue par le Trasylol. Acta chir.belg.62, 469 (1963).

Eberle,J.N.: Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege. Etlinger, Würzburg 1834 .
Ehrmann, :Stoffwechsel- und Stuhluntersuchungen an einem Fall von chronischer Pankreatitis. Zeitschr.f.klin.Med. 69, Heft 3-6 .
Eisenmann, : Zur Pathologie des Pankreas. Prager Vierteljahresschrift 40.Bd., 1853, S. 73
Eisermann,H., Erfahrungen mit einem Proteinaseninhibitor in der Therapie der akuten Pankreatitis im Vergleich zur früheren Behandlung ohne Inhibitor. Chirurg. 35, 311 (1964).
Engesser, : Das Pankreas, Stgt. 1877 .
-: Beiträge zur therapeutischen Verwendung der Bauchspeicheldrüse von Schlachttieren und deren Präparate. Dtsch.Arch.klin.Medizin 1879 Bd. 24, 539.
Eyting, : Pancreatitis chronica. Rufelands Journal 54. Band 4.Stück 1822 S.3 .

Falcidieno,P.,T.Galli, E.Nicora: Pancreatite acuta e inattivatore callicreinico. Studio sperimentale.Pathologica 54 (1962) 77.
Felix,H., P. Canal et M.Dumas: Utilisation du Trasylol au cours des pancréatites aiguës. Lyon méd. 207, 1223 (1962) .
Ferreux,M.: Pancréatites aiguës traitées médicalment avec succès par les anti-enzymes. Mém. Acad. Chir. 87, 368 (1961) .
Fleming,J.B.: Discases of the digestive System pancreatitis. Brit. med.J. Nr.55 95, 813-815 (1968)/I.
Fles, J.A.: Ein Fall von Diabetes mellitus mit Atrophie der Leber und des Pankreas. Arch.holländ.Beitr. Natur-Heilkd. 3:187 (1864) .
Forell,M.M.: Zur Therapie der akuten Pankreatitis. Münch.med.Wschr. 101, 789 (1959).
-: Zur Therapie der akuten Pankreatitis. Langenbecks Arch. klin. Chir. 292, 610 (1959).
-: Störungen der Pankreassekretion und ihre Beeinflussung. Dtsch. med. Wschr. 87, 1056 (1962).
-: Die Behandlung der Pankreasnekrose und Pankreatitis mit Kallikrein-Trypsin-Inaktivator. Pharmacotherapiea 1, 241 (1963).
-: Therapy with kallikrein and protease inhibitors. Ann.N.Y.Acad.Sci. 104, 368 (1963).
-: Therapie der chronischen Pankreatitis. Med.Klin. 41,1681 (1963).

Forell, M.M. und W.Dobovicnik: Untersuchungen über die Hemmfähigkeit des Blutes gegenüber Trypsin und deren Beeinflussung durch die intravenöse Verabreichung des Kallikrein- und Trypsin-Drüseninaktivators. Blut 7, 136 (1961).

Forell,M.M. und L.Göldel: Vergleichende Untersuchungen über Bildung und Verhalten des Kallikreins, der Diastase und Lipase im Pankreas, Blut und Harn nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge. Z. exp. Med. 132, 399 (1960).

Forell,M.M.und H. Stahlheber: Über die Wirkung von Secretin und Pankreozymin auf die exkretorische Pankreasfunktion und ihre diagnostische Anwendungsmöglichkeit . Klin. Wschr. 42, 675 (1964) .

Forell, M.M.: Die konservative Behandlung der Pankreaserkrankungen. Internist 5: 453-457 (1964).

-: Die konservative Behandlung der Pankreaserkrankungen. Erlanger Symposion 1964, Schattauer-Verlag, Stgt. 1964 . S. 355 .

-: Zum Problem der Pankreatitis und der Pankreatitistherapie. Med.Klin. 19, 864 (1962).

-: Therapie der chron. Pankreatitis. Therapiewoche 14, Nr.3, 121-125 (1964).

Frank u. Schittenhelm: Über das Vorkommen von Erepsin in den menschlichen Faeces. Jbl. f.Stoffwechsel 23 (1909).

-: Vorkommen und Nachweis von Trypsin und Erepsin im Magen-Darm-Kanal. Jschr. f. Pathol. und Therapie 8, 237 (1909).

Frey,E.K.: Zur Therapie der Pankreatitis. Therapiewoche 4, 323 (1953/1954).

-: Der Kallikreininaktivator und seine klinische Anwendung. Med.Klin.57, 875 (1962).

Frey,E.K.,H.Kraut und E.Werle: Kallikrein- Padutin. Enke-Verl.Stgt, 1950 .

-: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. Enke-Verl.Stgt.,1968 .

Friedreich,Nikolaus: Die Krankheiten des Pankreas. Ziemßen, H.v.Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie. Bd.8 . 2. Hälfte. Leipzig 1875, S.197.

Fuchs, H.K.: Zur Frage der akuten Pankreatitis. Fortschr.d.Medizin 83, 298 (1965).

Galen: Opera omnia. Ed.C.G. Kühn.Bd.2, S.781, Bd.3, S.344, Cnobloch, Leipzig 1821 bis 1822.

Geisthövel, W.: Die akute Pankreatitis, insbesondere in der Schwangerschaft, im Geburtsabschnitt und in der Stillzeit. Der Landarzt 39, S 91-95, (1963).

Gesztesi, T. u.L.Füredi: Die Behandlung der akuten Pankreatitis mit Trasylol. Zschr.ärztl.Fortb. 60, 1061-1067 (1966).

Giardiello,A., P. Peninno: 5 Fälle von akuter Pankreatitis behandelt mit Antienzymen. G.ital.Chir. 20, 219-235 (1964).

Girard,M.,A. Bel, R. Truchot et C.Cuffia: Influence de la thérapeutique par inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sur les récurrences des pancréatites chroniques. Lyon méd. 207,1299 (1962).

Godt,E.: Die akuten Pankreaserkrankungen und ihre kausale Behandlung. Bruns' Beitr.klin.Chir. 205, 105 (1962).

Graaf, R. de: Disputatio medica de natura et usu succi pancreatici. Hadlian,Leiden 1664.

Green, N.M.: Molekülgewicht des Trypsininhibitors. Biochem.J. 66 (1957) 407 .
Greuer, W.: Die proteolytischen Enzyme in Pathologie und Therapie. Therap. Gegenw., 98, 108, 112,(1959).
Griessmann, H.: Die akute Pankreatitis. Erlanger Symposion S 217 (1964).
-: Therapie der Pankreaserkankungen. Med.Welt, 23, 1287-1290 (1962).
Grözinger,K,.H., und C.P. Artz: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Pankreatitis mit dem Fermentinhibitor Trasylol. Langenbecks Arch. klin. Chir. 305, 150 (1964).
Grözinger,K.-H., A.U. Hollis and R.L.Wesson: Evaluation of Trasylol in experimental pancreatitis. Surgery 56, 400 (1964).
Grözinger,K.-H. und G.Bodem: Zur klinischen Symptomatik und Therapie des akuten Pankreasanfalls. Med.Klin. 59, 1969 (1964).
Grözinger,K.-H.,K.Hochberg,P.Welsh, H.W. Schüler und S.I.Walter: Über den Einfluß der experimentellen Pankreatitis auf den Serum-Elektrolytgehalt des Hundes. Z.exp. Med.139, 555 (1965).
Grözinger,K.-H.,A.U.Hollis and C.P. Artz: Experimental studies on prevention of fatal pancreatitis. J.Amer.med.Ass. 187, 652 (1964).
Grözinger,K.-H., M.Wanke,K.Hochberg und P.Welsh: Pathomorphologische Untersuchungsergebnisse von Therapieversuchen mit Fermenthemmkörpern bei der experimentellen Pankreatitis des Hundes. Langenbecks Arch.klin. Chir. 310, 199 (1965).
Grözinger,K.-H.,M.Wanke, K.Hochberg,H.W. Schüler, S.I. Walter,P. Welsh und D.Farnusch: Serumenzymveränderungen bei der experimentellen Pankreatitis des Hundes. Z.exp. Med. 140, 136 (1966).
Grözinger,K.-H.: Experimentelle Untersuchungen zur Hemmkörpertherapie der akuten Pankreatitis.Habilitationsschrift Heidelberg 1966.
Gross, O.: Versuche an Pankreaskranken. Dtsch.Arch. f.klin.Med.1911, 108 , S.106-136 .
-: Funktionsprüfung des Pankreas. Dtsch.med.Wschr.1909, Nr.18
Gross,O. und Guleke,N.: Die Erkrankungen des Pankreas. Enzyklopädie der klin. Med. Berlin 1924.
Gros ,R.: Klinische Problematik und Therapie der akuten Pankreatitis. Saarl. Ärztebl. Nr.4, 180-183 (1967).
Großkopf,F.: Ein Beitrag zur Symptomatologie und Behandlung der latent verlaufenden Pankreatitiden. Therapiewoche 12, 31 (1962).
Grott,J.W.:Konservative Therapie der chronischen Pankreatitis. Dtsch.Z. Verdau-u.Stoffwechselkr. 25, 192 (1965).
Gülzow,M.: Entzündung, Blutung und Nekrose des Pankreas in ihrer Symptomatologie und Therapie. Regensb.Jb.ärztl.Fortbild. 9, 1 (1961).
-: Therapie akuter und chronischer Pankreasentzündungen. Tägl. Prax. 2, 527 (1961).
-: Syndrome der akuten und chronischen Pankreatitis. Internist 2, 347 (1961).
-: Chronische Pankreatitis, Diagnose und interne Therapie. Zbl. Chir. 86, 1882 (1961).
-: Pankreatitisbehandlung gestern und heute. Therap. Ber. 33 , 16 (1961).
-: Therapie akuter und chronischer Pankreasentzündungen. Internist. Prax. 2, 90 (1962).
-: Zur Behandlung der Pankreasnekrose und akuten Pankreatitis. Therap. Gegenw. 102, 502 (1963).
-: Untersuchungen der Fermententgleisung. Internist.5, 88 (1964).

Gülzow, M.,H.J. Trettin nnd K.Diwok: Zur Wirkung des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators. I. Experimentelle Untersuchungen. Z.exp.Med. 134, 549 (1961).

-: Experimentelles zur Wirksamkeit des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators (Trasylol). Klin.Wschr. 39, 597 (1961).

Gülzow,M. und H.Thieler: Enzymuntersuchungen in Körperhöhlenergüssen: Amylasen, Esterasen, Aldolase und Lacticodehydrogenase. Ärztl. Forsch. 15, I/14 (1961).

Gülzow,M.:Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Der Internist 1, 198 (1960).

Guleke,N.: Über die experimentelle Pankreasnekrose und Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f.klin. Chir. 78, 845 (1906).

-: Die neueren Ergebnisse in der Lehre der akuten und chronischen Erkrankungen des Pankreas, mit besonderer Berücksichtigung der entzündlichen Veränderungen. Ergebn.Chir. Orthop. 4, 408 (1912).

-: Über die experimentelle Pankreasnekrose . Naturw.med.Ver.Straßburg. 24.Jan.1908(Ref.Münch.med.Wschr.1908, 883).

-: Über die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. 77.Naturf.-Vers. in Meran 1905.

Gussenbauer,C.: Zur operativen Behandlung der Pankreascyste. Arch.klin. Chir. 29, 355 (1883).

Habermann,E. Mechanismus der Kininbildung . In: R.Gross und G.Kroneberg: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie. Bericht über ein internationales Symposion in Große Ledder am 29.u.30.3.1965, S.126-135 Schattauer, Stgt.1966 .

Haendle, Trautschold und Werle; S.Frey,Kraut und Werle: Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren, Stgt. Enke-Verl. 1968, S.230.

Haig, T.H., A.C. Thompson: The effect of a Kallikrein-Inaktivator in experimental acute pancreatitis. Canad.J.Surg.7 (1964) 97.

Haim,E.: Die akute Pankreatitis. Med.Klin. 59, 1813 (1964).

Hansen,H.Th., H.Chr. Drube, W.Brüning,D.Borm: Behandlung der akuten Pankreatitis mit und ohne Proteinaseinhibitoren . Med.Kl.61, 1254-1257 (1966).

Halsted, W.S.: Retrojektion ob bile into the pancreas. Bull.John Hopk. Hosp. 12, 178 (1901)

Harles,Chr.F.: Über die Krankheiten des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Phthisis pancreatica und mit einleitenden Bemerkungen über Schwindsuchten überhaupt. Schrag,Nürnberg(1812).

Hauff : bei Friedreich,N.: Die Krankheiten des Pankreas. Ziemßen, H. v. Handbuch der speziellen Pathologie u.Therapie. Bd.8. 2.Hälfte. Leipzig 1875 , 197 . S. 254 .

Haverback,B.J., B.Dyce, H. Bundy and H.A. Edmondson: Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice . Mechanism for pancreatitis associated with hyperparathyroidism. Amer.J.Med. 29, 424 (1960).

Haverback, B.J., B.Dyce, H.F. Bundy, S.K. Wirtschafter, H.A. Edmondson: Protein binding of pancreatic proteolytic enzymes. J.clin.Invest.41 (1962), 972.

Headland bei Friedreich, N.: Die Krankheiten des Pankreas. Ziemßen,H.v. Handbuch der speziellen Pathologie u.Therapie. Bd.8. 2.Hälfte. Leipzig 1875 S.197, S. 254 .

Heiberg,A.K.: Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914 .

Heidenhain,R.P.H.: Beobachtungen über die Bauchspeicheldrüse. Berl.klin. Wschr. 12, 198 (1875).
-: Die Bauchspeicheldrüse. In: Handbuch der Physiologie. Hrsg.v.L.Hermann. Bd. 5,1 S.173 ff. Vogel,Leipzig 1883.
Heine bei Claessen,H.J.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Du Mont Schauberg,Köln, 1842 . S.154 .
Heinkel,K.: Die Bedeutung der Amylasebestimmung in Blut und Urin für die Pankreasdiagnostik. Internist 2, 362 (1961).
-: Diagnostik und Therapie der Pankreaserkrankungen. Therap.Gegenw. 100, 348 (1961) .
-: Neue Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie von Pankreaserkrankungen. Therap. Gegenw. 101, 305 (1962).
-: Therapie und Prophylaxe der Pankreatitis. Zweite Aussprache in Leonberg 25.11.1964 .Therapie der akuten Pankreatitis. S.11-16 .
-: Die akute Pankreatitis aus der Sicht der Inneren Medizin. Neue Aspekte der Trasyloltherapie 2 .F.K. Schattauer-Verlag,Stgt. 1968, S. 73 .
-: Klinik und Therapie der akuten Pankreatitis, Ärztl.Praxis 27,1195, (1964) .
Heinkel,K.,D.G. de Calvalho: Die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen bei der akuten Pankreatitis (Tierexperimentelle Untersuchungen). I. Mitteilung: Methodik und Beeinflussbarkeit der Blutamylase. Z.exp. Med. 131, 155(1959).
Heinkel,K. und B.Bergenthal: Blutamylase- und Lipasegehalt bei Röntgenbestrahlung der Pankreasgegend. Strahlentherapie 121, 154 (1963).
-: Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Blutamylasespiegels. Tierexperimentelle Untersuchungen. Z.exp. Med. 136, 582 (1963).
Heinkel,K. und L. Muschtaki: Untersuchungen zur Amylaseausscheidung mit dem Urin. Med.Welt 1964, 250.
Heinkel,K. und H. Rubin: Untersuchungen über den Einfluss von Atropin auf die Fermentbildung im Pankreas. Z.exp. Med. 136, 571 (1963).
Heinkel,K. und H. Schön: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Stuttgart: Schattauer-Verl. 1964.
Heinkel,K.: Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. Med.Klin. 41, 1963, S.1680.
Hellenschmied,R.: Über die Anwendung eines Fermentinaktivators bei akuter Pankreatitis. Berl.med.13, 298 (1962).
Hermann,R.E., and R.C. Knowles: The production of experimental bile-reflux pancreatitis in an pathophysiologie system. Surg. Gyn.Obstet. 116, 422 (1963).
-: Lethal factors and response to therapy in experimental bile-reflux pancreatitis. Ann. Surg. 161, 456 (1965).
-: Effect of new trypsin inhibitor in the therapy of experimental pancreatitis. Surg. Forum 13, 306 (1962).
Herczeg, T., L.Kun: Erfahrungen auf dem Gebiete der akuten Pankreatitis. Zbl.Chir. 86 (1961) 1957.
Hess,W.: Zur Therapie der Pankreaserkrankungen. Therapiewoche 4, 307 (1954).
-: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Stuttgart: Thieme-Verl. 1961 .
-: Chirurgische Maßnahmen in der Behandlung der chron.Pankreatitis. Med.Klin.,41 , 1963, S.1681-1682.
Hibbe,A.: Behandlung der akuten Pankreatitis. Med. Welt 1963, 369.

Hoessling,V. und Kashiwado: Untersuchungen über Fettstühle. Dtsch.Arch. Klin. Med. 105, 576 (1912).
Hoferichter,J.: Gezielte Prophylaxe der postoperativen Pankreasnekrose. Chirurg. 38, 233 -236 (1967).
-: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose. Langenbecks Arch.klin. Chir. 307, 319 (1964).
-: Zur Pathogenese der postoperativen Pankreasnekrose. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308, 232-235 (1964).
Hoferichter,J., P.Nemir, D.L. Drabkin: Protective effect of proteinase inhibitors in acute pancreatitis. An experimental study. Surg. Forum 13 , 309 (1962).
Hollenberg,M. EE. Kobold,R.Pruett and A.P.Thal: Occurance of circulating vasoactive substances in human and experimental pancreatitis. Surg. Forum 13, 302 (1962).
Hollender ,L.F.,M.Adloff, P. Toussaint, A.G. Weiss: Les anti-enzymes ont-ils vraiment amélioré le pronostic de la pancréatite aiguë nérotico-hémorrhagique. Soc.Nat.Franc. de Gastroenterologie 15.6.1964,S.995.

Jirzik, H.: Fermentinhibitoren bei akuter Pankreatitis. Zbl. Chir. 85 , 2314 (1960).
Jorns, G.: Die Chirurgie der Bauchspeicheldrüse, Einzeldarstellungen, Bd. 23 ,W.de Gruyter,Berlin.

Kaller,H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsdauer und Elimination von Trasylol. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path. Pharmak. 246, 92-93 (1962).
-: Tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungsdauer und Elimination des Trasylols. Erlanger Symposion 1964 ,S.307.
Kassel,B.,MM.Radicevic, M.J. Ansfield, M.Laskowski: Biochem. biophys. Res.Commun. 18, 255 (1965).
Katsch, G.: Diagnostik und Klinik der Pankreatitis. Verh.Dtsch.Ges.Verdau- und Stoffw.Krankheiten 1938, S 294.
-: Zur Klinik der Pankreaserkrankungen. Verh.Dtsch.Ges.Verdau.- u. Stoffwechselkr. 4, 89 (1924).
Katsch,G. u.Gülzow,M.: Bauchspeicheldrüse. In: Handbuch der Inn.Medizin, 4.Aufl., Bd.III. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Katz,W.,M.Silverstein, E.E. Kobold and A.P. Thal: Trypsinrelease, kinin production and shock. Arch. Surg. 89, 322 (1964).
Katz, W. und A.P. Thal: Role of antitrypsin substances in the treatment of acute Pancreatitis. Current Therap. Res. 7 ,451 (1965).
Kazmers,N.: Vorläufiger Bericht über die Behandlung und Prophylaxe der akuten Pankreatitis mit einem Kallikrein-Trypsin-Inhibitor. Amer.J. Gastroent. 41, 28-44 (1964).
Kelly,T.R., E.P. Bratcher and W.H. Falor: Trypsin inhibitor in acute hemorrhagic pancreatitis in dogs Arch. Surg. 89, 317 (1964).
Kelly,T.R.,E.P. Bratcher, W.H.Falor, L. Catron and L.B. Reyes: Experimental pancreatitis. Synchronous production in normal and in ectopic pancreas. Arch. Surg. 87, 988 (1963).
Kerstan,J.: Die Behandlung der akuten Pankreopathien. Dissertation Giessen 1959.

Klebs, E.: Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd.3, S.529 ff. Hirschwald, Berlin.

Körte, W.: Die chirurgischen Krankheiten und Verletzungen d.Pankreas. Dtsch.Chir. 27, 45 d, (1898).

-: Die Chirurgie des Pankreas. Bergmann E. v. und Bruns,P. v.Handbuch der praktischen Chirurgie. 4.Aufl. Stuttgart 1913. Bd.3, S.753 .

Kraut,H.: Das Verhalten des Kallikrein-Inaktivators aus Rinderparotis gegenüber proteolytischen Fermenten. Leistungen u.Ergebnisse der Neuzeitl.Chirurgie,Stuttgart, Thieme-Verl., 1958 .

Kraut,H.,E.K. Frey, E.Werle: Der Nachweis eines Kreislaufhormons in der Pankreasdrüse. Z.physiol. Chem. 189, 97 (1930).

-: Über die Inaktivierung des Kallikreins. Z.physiol.Chem. 192, 1 , (1930).

Krüger, M.: Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Kallikrein-Inaktivators "Trasylol" bei akuter Pankreatitis. Fortschr.Med. 80, 787 (1962).

Kühne,W.: Über die Verdauung der Eiweißstoffe durch den Pankreassaft. Virchows Arch.path. Anat. 39, 130 (1867).

-: Über das Trypsin. Verhandl.naturhist.med.Verein Heidelberg 1, NF 194 (1877).

Kunitz, M. and J.H. Northrop: Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. J.Gen.Physiol.19, 991 (1936).

Kuntzen,H. Zur Wandlung chirurgischer Erkrankungen. Die Begleitpankreatitis bei Oberbauchlaparotomien und Trasylolbehandlung der akuten Pankreatitis. Zbl. Chir. 88, 1907 (1963).

Kyrle, P.: Die akute Pankreatitis, Diagnose und Therapie. Wien.Klin. Wschr. 72, 170-174 (1960).

-: Vorläufige Erfahrungen mit dem Kallikrein-Inaktivator "Trasylol" bei der akuten Pankreatitis. Klin.Med.16, 134 (1961).

-: Zur Anwendung des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators "Trasylol" bei der akuten Pankreatitis und ähnlichen Krankheitstuständen. Wien.klin.Wschr. 74, 5 (1962).

-: Sequestrationen, Abszesse, Fisteln und Pseudocysten als Komplikationen der akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung. XXI.Congr.Soc.Internat. Chir. 11.-18.Sept.1965, Philadelphia.

-: Die Behandlung der Pankreatitis. Wien.Med.Wschr. 114, 71-76 (1964).

Landsberg : Einige Bemerkungen über die Krankheiten d.Magens und der Bauchspeicheldrüse. Rufelands Journ. 91,Band, 1840, S.15

Langerhans,P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Med.Diss. Berlin 1869 .

Lemercier,M.: Les pancréatites aiguës . Devenir anatomo-cliniques des syndromes aiguës pancréatiques traités par les inhibiteurs de protéases (Etude clinique et expérimentale) Presse méd. 72, 148 (1964), und J.Chir. (Paris) 86 (1963) 627 .

Leuret,F.J.L.Lassaigne: Recherches physiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion. S. 94 ff. u. S. 24 ff. Huzard,Paris 1825.

Lewis,G.P.: Actives Polypeptides Derive from Plasma Proteins. Physiol. Rev. 40, 647 (1960).

-: J. Physiol. 140, 285 (1958).

Lieser,A.: Trasylol-Therapie bei akuter Pankreatitis. Therap.Ber. 32, 125 (1960).

Lieutaud, J. : Historia anatomico_medica... Hrsg.v.A.Portal,verb.v.J.C.T. Schlegel.Bd.1,S.307, Obs.1044 ff. Keyser,Langensalza 1786.
Lill, H.: Klinische und morphologische Beobachtungen bei der akuten Pankreatitis. Wien.med.Wschr. 113, 946 (1963).
Lund, F.: Pancreatitis acuta behandelt mit dem Trypsin-Inaktivator Trasylol. Ugeskr.Laeg. 126, 388 (1964)bezw.Erlanger Symposion 1964 S. 367 .

Magendie,F.: Précis élementaire de physiologie. Bd.2, S. 367 Meguignom-Movais, Paris 1817 .
Marx, R.: Thrombos.Diathes. haemorrh. (Stuttgart) Suppl.od.Vol II (1958).
Marx, R.,P.Clemente, E. Werle, W. Appel: Über die Wirkung von Proteasen-Inhibitor-Präparaten (Leber- und Parotisinhibitor) auf die extravasale Fibrinolyse, Fibrinogenolyse und Blutgerinnungskonstanten im Menschenblut. Blut 9, 164-181 (1963).
Maurer, W.: Über die Wirksamkeit des Fermentinhibitors Trasylol in Therapie und Prophylaxe der akuten Pankreatitis. Schweiz.Med. Wschr. 94, 1743-1751 (1964).
-: Pankreatitis und Fermentinhibitoren. Langenbecks Arch. klin. Wschr. 308, 235 (1964).
-: Klinische Beobachtungen zur Behandlung und Verhütung der Pankreatitis und postoperativen Pankreasschädigung. Chirurg. 33, 297-300 (1962).
McCutcheon, A.D.,and D.Race: Experimental pancreatitis: Use of a new antiproteolytic substance,trasylol, Ann.Surg.158, 233 (1963).
McHardy,G..C.C.Craighead, L.Balart, H.Cradic, and C.La Grange: Pancreatitis- intrapancreatic proteolytic activity. J.Amer.med. Ass. 183, 527 (1963).
Mercadier, M.: A propos du traitement des pancréatites aiguës par les antienzymes. Mém.Acad. Chir.,89, 228 (1963).
Mering,J.,O.Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch. exp. Pathol.Pharmak. 26, 371 (1890).
Michel,A.,J.Dubois, G.Braillon et G.Guillemin: Résultats récents obtenus par les antienzymes. Lyon méd. 207, 1307 (1962).
Mättig,H.: Der Zeitfaktor im Ablauf der tryptischen Pankreatitis. Zbl. f. Chir.
Morgagnini,G.B.: De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Hrsg.v.J. Radius(Erstaufl.Venedig 1761) .
Mouctar, M.,J.-C.Rudler et R. Mogevand: A propos de 36 cas de pancréatites aiguës. J.Chir. (Paris) 86, 145 (1963).

Nabseth, D.C., K. Apostolou, B.P. Kekis, S.Cheren, A.Hirsch: Trasylol (Bayer A-128) in acute experimental pancreatitis. Fed.Proc. 23 ,605 (1963).
Nagel,W.: The activation of proteolytic proenzymes . Gut 7, 300 (1966).
Nagel,W., F. Willig: Verteilung von proteolytischen Enzymen in Organen und Zellvestandteilen. Naturwissenschaften 51, 115 (1964).
-: Proteolytische Enzyme im Pankreas unter normalen und pathologischen Bedingungen. Klin.Wschr.42, 400 (1964).

Nagel,W.,K.-P.Robel, F.Willig: Über die Aktivierung proteolytischer Proenzyme des Pankreas. Klin. Wschr. 43 (1965).

Nagel,W., F. Willig: Aktivität und intrazelluläre Lokalisation proteolytischer Enzyme in verschiedenen Organen. Z. Vitamin-, Hormon- u.Fermentforsch. 14, 89 (1964/1965).

Nagel,W.,J.A. Rossner, M.Wanke, F.Willig: Pathogenese der experimentellen autodigestiven Pankreatitis. Klin.Wschr. 43, 125 (1965).

Nardi, G.L. : Current concepts in therapy.Pancreatitis. New.Engl.J.Med.268, 1065-1067, Nr.19 (1963).

Nehrbauer,E.: Beobachtung der Inaktivierung des tryptischen Fermentes im Fistelsekret einer Pankreascyste durch Anwendung von Trasylol. Münch.med.Wschr. 101, 2019 (1959).

Nemir,P.,J.Hoferichter,D.Drabkin: The protective effect of proteinase-inhibitor in acute necrotizing pancreatitis. Surg.Forum XIII, 309 (1962); Ann. Surg. 158, 655-665 (1963).

Nodine,J.H. und M.Grebermann: Proteinase inhibitors in human pancreatitis: Digital computer analysis of clinical research data. Ann.of the New York academy of sciences Meeting, 12./13.9.1966.

Noorden,V.: Zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Klin.Therap. Wschr. 1908 .

Nordmann, A.: Neuere Anschauungen über die akute Pankreasnekrose und ihre Behandlung. Arch.Klin.Wschr. 193, 370, (1938).

Nugent,F.W. ,W.A. Atendio, M.B. Bulan, A.J. McDonald: Nature 211, 207 (1966) S.Frey, Kraut, Werle: Kallikrein-Kininsystem. Enke-Verl. Stgt.,S.232 (1968).

Nugent,F.W.,M.E.Henderson,H. Jonasson,C.F.G. Jones and W.A. Atendido: The effect of a kallikrein-trypsin inactivator in experimental pancreatitis. Lahey Clin. Bull. 13,167 (1964).

Nugent,F.W.,K.W. Warren, H. Jonasson and G.G.de Parades: Early experience with Trasylol in the treatment of acute pancreatitis. South.med.J. 57, 1317 (1964).

Opie,E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. John Hopk. Hosp. Bull. 12 ,182 (1902).

-: The relation of cholelithiasis to diseases of the pancreas and the fat necrosis. Amer.J. med.Sci. 121, 27 (1901).

Orbach, H.: Zur Behandlung der akuten Pankreatitis mit Fermentinhibitor und Glucocorticoiden. Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 965 (1960).

-: Zur Therapie der akuten Pankreatitis mit Fermentinhibitoren. Therap. Ber.33, 31 (1961).

Orth, Johannes: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd.1. Berlin 1887. Pankreas S.899 .

Oser,L.: Die Erkrankungen des Pankreas. Nothnagel,Hermann.Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 18 (1898).

Otte,H.: Die Verhütung der Pankreaserkrankungen in der Gallenchirurgie. Therap. Berichte 33, 24 (1961).

Pawlow,I.P.: Beiträge zur Physiologie der Absonderung. Zbl.Physiol. 2 , 137 (1888).
-.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Dtsch.Übers.v.A. Walther. S. 147 ff. u. 31 ff.Bergmann,Wiesbaden 1898.
Petrov, B.A. und A.A. Beljajew: Die Behandlung der akuten Pankreatitis und ihre Komplikationen mit Trasylol. Zbl.f.Chir. 8, 257 (1966).
Poilleux,F.H.Larrieu, Masson,B. : Devenir éloigné des lésions de pancréatites aiguës traitées par les inhibiteurs d'enzymes. Mém. Acad.Chir. 88, 790 (1962).
Popper,H.L., H.A.Necheles: Prevention of pancreatic fat necrosis by enzyme inhibitors. Surg. Gynec. Obstet. 96 (1953), 299.
-: Prevention of pancreatic fat necrosis by enzyme inhibitors. III.Quininc. Surg. 33 (1953) 896 .

Radziejewsky : Arch. f.Anatomie, Physiologie u. wissenschaftl. Medizin 1870 , Heft 1, S.60.
Ribacoff,S., A.Hurwitz, R.Khafif, F. Stegman: Study of the effect of trypsin inhibitor in acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. Surg. Forum 12 ,370 (1961).
Richterich,R.: Die Physiologie der Pankreassekretion . Erlanger Symposion 1964. S. 63 .
-: Die Physiologie der Pankreassekretion. In: Leber-und Pankreas-Enzymologie, hrg.von Martini,G.A., E. Hafter.Karger,Basel 1961.
Rocha e Silva,M.: Bilbiography on Bradykinin-Separatum zum II.Int. Pharmakol.Kongr. Sao Paulo 1966 .
Rokitansky,C.v.: Handbuch der pathologischen Anatomie (Spez.Pathologie). Bd.3,S. 393 ff. Braumüller, Wien 1842.
Rolle,J.: Therapie der Pankreatitis. Chir. prax. 7 507 (1963).
Rossetti, M.: Diagnose und Behandlung von Pankreaserkrankungen. Mkurse ärztl.Fortbild.11, 273 (1961) .
Ryan,J.W.,J.G. Moffat and A.G. Thompson: Role of Bradykinin in the development of acute pancreatitis. Nature 204, 1212 (1964).

Sailer,F.X., und H.Ecke: Behandlungsergebnisse bei akuter Pankreatitis. Eine 10-Jahre-Übersicht.Med.Welt 1964 , 2676.
Salomon, : Zur Organotherapie der Pankreaserkrankungen, Berl.Klin.Wschr. 1902, 3 .
Sarles,H.,M. Mercadier: Les pancréatites aiguës de l'adulte. Expansion scientifique francaise, Paris 1961 .
Sicuteri,F.,G. Franchi, M. Fanciullacci eS.Michelacci: Liberazione di plasmakinine nell'uomo: Antagonismo di un enzima salivare. Arch. internat.pharmacodyn. thérap. 143, 421 (1963).
Singh,L.M., and J.M. Howard: Surgery 59, 837 (1966)
bei Frey,Kraut u.Werle: Kallikrein-,Kinin- System etc. Enke-Verl., Stgt. 1968, S.232 .
Skyring A.,A.Singer and P. Tornay: Treatment of acute pancreatitis with Trasylol. Report of a controlled therapeutic trial.Brit.med. J. 1965/II, 627 .
Smith, R.B.,R.C. Orahood, Sr.L.Wangensteen,G.J. Berakka, and A. Zamelis: Effect of trypsin-inhibitor of experimentally induced pancreatitis in the dog. Surgery 54, 922 (1963).

Soemmering,S.T.: Vom Baue des menschlichen Körpers. Bd.5, Abt.2, S. 150. Varrentrapp,Frankfurt 1796.

Schega,W,R.Schultze: Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Pankreascysten .Chirurg 31, 195 (1960).
Schön,H.: Über die Physiologie des exokrinen Pankreas. Münch.med.Wschr. 104, 889 (1962).
Schön,H.,K.Heinkel und N.Henning: Über das Verhalten von Pankreasenzymen bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte. Klin.Wschr.41, 612, (1963).
Schön,H.und N.Henning: Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten tryptischen Pankreatitis. Klin.Wschr.41, 201 (1963).
-: In-vitro-Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten tryptischen Pankreatitis. Med.exp. (Basel) 8, 83 (1963).
-: Untersuchungen über die Aktivierung von Pankreasenzymen in vitro. 69.Tagg.Dtsch.Ges.inn.Med. 22.-25.April 1963,Wiesbaden.
Schön,H.,B.Rässler und N.Henning: Über die Untersuchung der exkretorischen Pankreasfunktion. Methoden zur Aktivitätsbestimmung von Trypsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidase, Lipase und Diastase.Klin.Wschr. 39 , 217 (1961).
Schön,H.: Die intraduodenale Enzymbestimmung als direkte Pankreasfunktionsprüfung. Erlanger Symposion S.139 (1964).
Schön,H.,B.Rässer,J.Rico-Irles,N.Henning: Untersuchungen der Fermentaktivität einiger handelsüblicher Pankreasfermentpräparate.Dtsch.Med.Wschr.304, 1962.
Schönbach,G.,F.X.Sailer,D.Stamm, G.Kümmel und H.D.Möller: Klin.Wschr. 44, 652 (1966).
Schultis ,K.,E.Wagner: Zur Enzymsubstitution nach Pankreatektomie und bei Insuffizienz des exokrinen Pankreas. Dtsch.Med.Wschr.93, 1685 (1968).
Schultis,K. und W.Rick: Verb.Dtsch.Ges.Inn.Med.,bei Frey,Kraut und Werle, 70, 824 (1968), S.231 .
Schutt,A.J.,R.Sprague, L.G.Bartholomew, and J.C.Cain: Enzyme inhibition in the treatment of acute experimental pancreatitis. J.Lab.Klin.Med.62, 1013 (1963).

Stadelmann und Boruttau: Dtsch.Wschr.Klin.Med. 1910, 99 .
Stefanini,P.,Ermini,M.,Carbonis,M.: Gegenwärtige Kriterien zur Therapie der akuten Pankreatitis. Chirurg 37, 203-209 (1966).
Stürmer, W.: Plasma-Kinine. Schweiz.Med.Wschr. 56, 1667 (1966).

Thal, A.P., E.E.Kobold, and M.J.Hollenberg: The release of vasoactive substances in acute pancreatitis. Amer.Surg. 105, 708 (1963).
Tiedemann,F.,L.Gmelin: Verdauung nach Versuchen . S. 92 ff. u.S. 364 . Groos, Heidelberg 1827.
Trapnell,J.E., C.H. Talbot, W.M.Copper: Trasylol in acute pancreatitis. Amer.J.dig.Dis. 12, Nr.4, 409-412 (1967).
Trautschold,J.,E.Werle,G.Zickgraf-Rüdel: Über den Kallikrein-Trypsin-Inhibitor. Arzneimittelforschung 16, 1507 (1966).
Trautschold,J.,E.Werle, H.Fritz: Zur Biochemie des Trasylol. In: R.Gross u.G.Kroneberg: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie I. S. 3-20 . F.K.Schattauer-Verl.,Stgt. 1966.
Tsukiyama, Y.: Zur Diagnose und internen Therapie der Pankreatitis. Symp. 16.Generalkongr. Jap. med. Ges. Osaka 1963 .

Urban : Rufelands Journ.d.prakt.Heilkunde 1863 S.87

Vachon,A.,M.Lehmann, P.Paliard et L. Volle: Essai de traitement par les antienzymes de 5 cas de pancréatite chronque récidivante. Lyon méd. 207, 1283 (1962).
Vesal, A.: De corporis humani fabrica. (Erstaufl.Basel 1543) 2.Aufl. S. 559, L.5, F.4, S.606. Oporin, Basel 1555.
Vestad,E.: Pancreatitis acuta. Nord.Med.73, 506 (1965).
Virchow,R.: Gallenblasen-Colonfistel mit Degeneration des Pankreas. Verh.med.phys. Ges.Würzburg 3, 368 (1852).
-: Zur Chemie des Pankreas . Arch. path. Anat. 7, 580 (1854).
Vogel,R., I.Trautschold, E.Werle: Natürliche Proteasen-Inhibitoren. Biochemie und Klinik. Thieme-Verl.Stgt. 1966.
Vogel,R. bei Harles,Chr.F.: Über die Krankheiten des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Phthisis pancreatica und mit einleitenden Bemerkungen über Schwindsuchten überhaupt. Schrag,Nürnberg (1812) .S. 74 .
Vogel,W.: Die heutige Therapie der Pankreatitis. Med.Welt 1960, 189.
Vonk, J.: Ervaringen met Trasylol bij de behandling van acute pancreatitis. Ned.Tijdschr.Geneesk. 109, 1510 (1965).

Wanke, M.: Experimentelle Pankreatitis. Thieme-Verl.,Stgt. 1968.
-: Isthmusblockade und Hypoxie als Ursachen chronisch rezidivierender wie akuter tryptischer Pankreatitis. Gastroenterologia (Basel) 103, (1965) 103.
Wanke, M., K.-H. Grözinger: Organveränderungen bei experimenteller Pankreatitis. Mit besonderer Berücksichtigung der Leber-Pankreasbeziehung. Langenbecks Arch.klin.Chir. 310, 36-52, (1965).
Wanke, M.,W.Nagel, F. Willig: Formen experimenteller Pankreatitis. Pathoanatomisch gesehen. Frankfurt.Z.Path. 75, 207 (1966).
Wanke, M.K.-H.Grözinger,W.Nagel: Möglichkeiten und Grenzen der Trasylolmedikation bei akuter Pankreatitis aus morphologischer Sicht. Klin. Wschr. 45, 681 (1967).
Webster,M.E., E.C. Erdös, N.Back,u.F.Sicuteri: Hypotensive Peptides. Springer-Verl., New York 1966 ,S. 648.
Weiss,A.G., L.Hollender u. M. Adloff: Mémoires de l'Académie de Chirurgie 85, 664 (1966).
Weiss,A.G., Hollender L., M.Adloff: Evolution des pancréatites aigues traitées par les anti-enzymes. Mém. Acad. Chir. 88, 835 (1962).
-: Le traitement des pancréatites aigues pat les anti-enzymes.
-: J.Chir. (Paris) 83, 361 (1963).
Werle,E.,R.Tauber,W.Hartenbach, M.M.Forell: Zur Frage der akuten Pankreatitis.Münch. med.Wschr. 100 (1958), 1265 .
Werle,E., W. Appel: Über einen Hemmkörper für Kallikrein und verschiedene Proteinasen aus Rinderleber. Z.Naturforsch. 14 b, 385 (1959.
Werle,E, T.Trautschold, H.Sebening, H.Fritz, M.Hutzel: Enzym-Inhibitoren des exokrinen Pankreas. Verh.dtsch. Ges.inn.Med. 70 ,801 (1964.
Werle,E.: Zur Frage der Therapie der Pankreatitis. Münch.med.Wschr. 100, 1265 (1958).
-: Plasmakinine. Münch.med.Wschr. 105, 2486 (1963).

Werle, E.: Biochemische Bemerkungen zur Therapie mit Kallikrein und Kallikrein-Inaktivator. Langenbecks Arch. klin. Chir. 303 ,5 (1963).
Werle, E. und I.Trautschold: Bestimmung des Kallikrein-Inaktivators "Trasylol" im Blut und in Organen und seine Verteilung nach Injektionen. Münch.med.Wschr. 103, 773 (1961).
Werle, E., L.Maier,Ringelmann: Hemmung von Proteinasen durch Kallikrein-Inaktivatoren. Naturwissenschaften 39, 328 (1952).
Werle, E.,R.Marx, I.Trautschold,K.E.Reichenbach-Klinke: Vergleich der Proteinaseninhibitoren aus Lunge und Leber vom Rind unter besonderer Berücksichtigung ihres Einflusses auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. Blut 14, 206 (1967).
Werle,E.: 2. Intern.Biochemie Kongress, Brüssel 1956
-: Z. physiol. Chemie 338, 228 (1964).
Wirsüng, J.G.: Figura ductus cuiusdam cum multiplicibus suis ramulis noviter in pancreate... observati. Padua 1642.
-: (Brief am Riolan v.7.7.1643) J.Riolan, Nr.121, S. 811 f.
Wohlgemuth : Berl.Klin.Wschr.1907 , 2.

L e b e n s l a u f

Am 8.4.1942 wurde ich als Tochter des Dr.med.Rudolf Weizel und seiner Ehefrau Dr. med.Gertrud Weizel,geb.Reichmann in Hamburg geboren.
In Mühlacker/Wttbg besuchte ich 3 Jahre lang die Volksschule (1948 - 1951) und 9 Jahre bis zur Reifeprüfung im Jahre 1960 das naturwissenschaftliche Gymnasium.
Im WS 1960/61 und SS 1961 studierte ich an der Universität Heidelberg Neue Sprachen.
An der Universität Erlangen begann ich im WS 1961 mit dem Medizinstudium. Ich legte dort im August 1963 das Vorphysikum und im August 1965 das Physikum ab.
Vom SS 1965 bis Ende WS 1967/68 studierte ich an der Universität München und bestand dort im Sommer 1968 das Medizinische Staatsexamen.
Seit Oktober 1968 bin ich Medizinalassistentin an der Chirurgischen Privatklinik Bogenhausen.

Herrn Prof.Dr.M.M. F o r e l l danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.